



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: MARTINS MUÑOZ, JUDITH FÁTIMA

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420 CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE: MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 05/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSÉ ÁNGEL LORENTE BALANZA // RAÚL DE PABLO SÁNCHEZ**.

Sobre el siguiente tema: *RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL⁶ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 5 de Julio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: GABRIEL DE ARRIBA

EL SECRETARIO

Fdo.: Fernando Liano

EL VOCAL

Fdo.: JULIO PASCUAL

Con fecha 24 de Julio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.:

⁶ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Handwritten signature or mark.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a signature or a block of notes.

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por MARTINS MUÑOZ, JUDITH FÁTIMA, el día 5 de julio de 2017, titulada *RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 27 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PEREZ JUAN RAMON - DNI
03087239H
Fecha: 2017.07.30 18:42:45 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: MARTINS MUÑOZ, JUDITH FÁTIMA

Secretario del Tribunal: FERNANDO LIAÑO GARCÍA.

Directores de Tesis: JOSÉ ÁNGEL LORENTE BALANZA // RAÚL DE PABLO SÁNCHEZ



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
PROGRAMA DE DOCTORADO DE
MEDICINA CLÍNICA



Relevancia clínica del diagnóstico
de Fracaso Renal Agudo
en el paciente quemado crítico

TESIS DOCTORAL

Judith Martins Muñoz

Madrid 2017

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
PROGRAMA DE DOCTORADO DE
MEDICINA CLÍNICA



Relevancia clínica del diagnóstico
de Fracaso Renal Agudo
en el paciente quemado crítico

TESIS DOCTORAL

Presentada por Judith Martins Muñoz

Director: Dr. José Ángel Lorente Balanza

Codirector: Dr. Raúl de Pablo Sánchez

Alcalá de Henares, 2017



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y
ESPECIALIDADES MÉDICAS

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Campus Científico Tecnológico

Ctra. Madrid-Barcelona, km.33,600

28805 Alcalá de Henares (Madrid)

Teléfono: 918854533 – 4707 - 4790

e.mail: dpto.medesp@uah.es

D. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que el trabajo titulado *“RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO”*, ha sido realizado por *D^a Judith Fátima Martins Muñoz* en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido en calidad de Tesis Doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.



M A de la Torre

Don José Ángel Lorente Balanza, Doctor en Medicina

Don Raúl de Pablo Sánchez, Doctor en Medicina

CERTIFICAN

Que Doña Judith Fátima Martins Muñoz, Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado ***“Relevancia clínica del diagnóstico de fracaso renal agudo en el paciente quemado crítico”***, que presenta como Tesis Doctoral para obtener el grado Doctor por la Universidad de Alcalá.

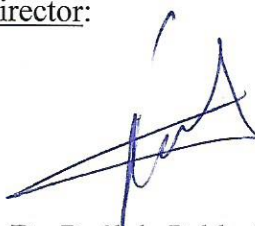
En Madrid, a 21 de Abril, de 2017

Director:



Fdo. Dr. José Ángel Lorente Balanza

Codirector:



Fdo. Dr. Raúl de Pablo Sánchez

A mis padres

A mis directores de tesis por toda la ayuda recibida en la elaboración de esta tesis. En especial, al Dr. José Ángel Lorente por su dedicación, paciencia, docencia y esfuerzo personal porque este proyecto saliera adelante. Muchas gracias por todas las horas invertidas, tus sabios consejos personales y profesionales y, sobre todo, por enseñarme que el éxito de todo trabajo radica en un esfuerzo constante y pasión por lo que se hace. Al Dr. Raúl De Pablo, por su amabilidad, cercanía y disponibilidad siempre.

A todo el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital de Getafe, por la magnífica labor que realizan en el cuidado del paciente crítico. A Oscar Peñuelas por su ayuda para resolvernos nuestras pequeñas grandes dudas. A Pilar, por su trabajo silencioso tan valioso. A Nico Nin que, pese a la distancia, ha apoyado y colaborado en todo momento con este proyecto. Gracias por tu ayuda y los ánimos recibidos. Esta tesis es, en parte, tuya también.

A Alfonso Muriel, del Servicio de Estadística del Hospital Ramón y Cajal, por su ayuda y colaboración en el proyecto.

Quiero agradecer especialmente a quienes han compartido mi trayectoria profesional desde que inicié mi formación como residente. Muchas gracias a todos los adjuntos y residentes que me acompañaron en aquella época y, muy especialmente, a los que hoy en día siguen a mi lado y con los que me une una relación mucho más allá del ámbito profesional.

A todo el Servicio de Nefrología del Hospital de Getafe (médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos) por la magnífica labor que desempeñais con los pacientes. En especial, a mis compañeros médicos, porque la base de un buen equipo de trabajo se fundamenta en los valores personales de la gente que lo forma y, en vuestro caso, son muchos.

A mis amigos, porque me siento muy afortunada de tenerles cerca. Gracias por el todo el apoyo recibido en la elaboración de esta tesis y por estar siempre.

A mis padres, por todo. Por su amor y su apoyo incondicional. Por todos los grandes valores que me habéis inculcado, que me han hecho crecer personal y profesionalmente. Sois mi ejemplo a seguir en la vida. Esta tesis lleva mucho de vosotros y de cómo me habéis enseñado a hacer las cosas. Muchas gracias por haber hecho de nuestra familia, de la que me siento tan orgullosa, vuestro proyecto más importante de vida.

A mi hermana, por estar siempre a mi lado. Por los sueños que compartimos de niñas, los que hemos alcanzado y los que nos quedan por lograr. La vida contigo es, sin duda, mucho mejor.

A toda mi familia, en general, por celebrar todos mis logros por pequeños que sean. Por su cariño y su apoyo. En especial, a las nuevas incorporaciones de los últimos años, vuestra unión nos hace ser mucho más felices.

Muchas gracias a todos los que, de una u otra forma, siempre estáis ahí.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	- 1 -
I. RESUMEN	- 4 -
II. INTRODUCCIÓN	- 7 -
1. FRACASO RENAL AGUDO	- 8 -
1.1. Concepto de fracaso renal agudo	- 8 -
1.2. Nomenclatura del FRA y consideraciones idiomáticas	- 8 -
1.3. Definición de FRA.....	- 9 -
1.4. Clasificaciones funcionales	- 10 -
1.5. Carga de la enfermedad	- 22 -
1.6. Pronóstico	- 25 -
1.7. Costes económicos	- 27 -
2. FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE CRÍTICO	- 28 -
2.1. Definición	- 28 -
2.1. Criterios Diagnósticos	- 29 -
2.3. Validación de clasificaciones funcionales en UCI.....	- 30 -
2.4. Epidemiología	- 31 -
2.5. Etiopatogenia.....	- 34 -
2.6. Factores Riesgo	- 34 -
2.7. Pronóstico	- 36 -
2.8. Costes económicos	- 39 -
2.9. Sistemas pronósticos en el paciente crítico	- 40 -
3. FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO	- 43 -
3.1. Introducción.....	- 43 -
3.2. Definición	- 44 -
3.3. Epidemiología	- 45 -
3.4. Etiopatogenia.....	- 45 -
3.5. Criterios diagnósticos	- 47 -
3.6. Factores de riesgo.....	- 48 -
3.7. Pronóstico del paciente quemado crítico	- 48 -
III. JUSTIFICACIÓN	- 52 -
IV. HIPÓTESIS	- 55 -
HIPÓTESIS GENERAL.....	- 56 -
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	- 56 -
V.OBJETIVOS	- 57 -
OBJETIVO PRINCIPAL.....	- 58 -
OBJETIVOS SECUNDARIOS	- 58 -
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	- 59 -
1. TIPO DE ESTUDIO	- 60 -
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	- 60 -
3. PERIODO DEL ESTUDIO	- 60 -
4. SUJETOS DEL ESTUDIO	- 60 -
4.1. Criterios de Inclusión	- 60 -
4.2. Criterios de Exclusión	- 60 -
5. METODOLOGIA.....	- 61 -
5.1. Protocolo del estudio	- 61 -
5.2. Variables de Estudio	- 61 -
6. DEFINICIONES.....	- 65 -
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	- 68 -

7.1. Variables	- 68 -
7.2. Estrategia del estudio.....	- 68 -
7.3. Distribución de las variables	- 68 -
7.4. Estadística descriptiva de las variables del estudio	- 69 -
7.5. Comparación entre variables cuantitativas (medianas) y cualitativas (proporciones)	- 69 -
7.6. Asociación de variables (univariante y multivariante).....	- 69 -
7.7. Análisis de factores predictivos	- 70 -
7.8. Modelo máximo para los análisis multivariantes	- 70 -
7.9. Otras consideraciones	- 71 -
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	- 71 -
VII. RESULTADOS	- 72 -
1. SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES	- 73 -
1.1. Selección de la muestra	- 73 -
1.2. Características generales de los pacientes	- 75 -
1.3. Descripción de la muestra según el diagnóstico de FRA	- 78 -
2. RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRA EN PACIENTES QUEMADOS CRÍTICOS ..	- 86 -
2.1. Diagnóstico de FRA	- 88 -
2.2. Criterio diagnóstico: analítico vs diuresis.....	- 90 -
2.3. Estadio evolutivo	- 94 -
2.4. Duración del episodio de FRA.....	- 97 -
3. PERFIL CLÍNICO DEL FRA SEGÚN SU MOMENTO DIAGNÓSTICO.....	- 100 -
3.1. Diagnóstico de FRA diario y su relación con mortalidad, TRS e infección.....	- 101 -
3.2. Caracterización de los pacientes con FRA según tres momentos diagnósticos.....	- 106 -
4. FACTORES PREDICTIVOS DE FRA, MORTALIDAD Y TRS	- 115 -
4.1. Predicción de mortalidad	- 115 -
4.2. Predicción de FRA	- 117 -
4.2. Predicción de TRS	- 118 -
5. RESUMEN DE RESULTADOS	- 122 -
VIII. DISCUSIÓN	- 124 -
CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS	- 125 -
DATOS EPIDEMIOLOGICOS MÁS RELEVANTES DE NUESTRA MUESTRA	- 127 -
RELEVANCIA CLINICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRA.....	- 131 -
¿IMPORTA EL CRITERIO DIAGNÓSTICO UTILIZADO?	- 135 -
¿IMPORTA EL ESTADIO EVOLUTIVO MÁXIMO ALCANZADO?	- 138 -
¿IMPORTA LA DURACIÓN DEL EPISODIO DE FRA?	- 140 -
¿IMPORTA EL MOMENTO DIAGNÓSTICO?	- 142 -
FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD, FRA Y TRS	- 145 -
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	- 147 -
APORTACIONES MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO	- 147 -
IX. CONCLUSIONES	- 149 -
X. BIBLIOGRAFÍA.....	- 151 -

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADQI	<i>Adequate Dialysis Quality Initiative</i>
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ARF	<i>Acute Renal failure</i>
BUN	<i>Nitrogeno ureico en sangre</i>
Cr	<i>Creatinina</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
EPOC	<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>
ERC	<i>Enfermedad rena crónica</i>
FG	<i>Filtrado Glomerular</i>
FiO2	<i>Fracción inspirada de oxígeno</i>
FMO	<i>Fallo multiorgánico</i>
FRA	<i>Fracso renal agudo</i>
HD	<i>Hemodiálisis</i>
HDFVVC	<i>Hemodiafiltración venovenosa continua</i>
HFVVC	<i>Hemofiltración venovenosa continua</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial</i>
IC	<i>Insuficiencia cardiaca</i>
IRA	<i>Insuficiencia renal aguda</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
NET	<i>Necrólisis epidérmica tóxica</i>
NTA	<i>Necrosis tubular aguda</i>
PAM	<i>Presión aretrial media</i>
QP	<i>Quemadura profunda</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End system</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SDRA	<i>Síndrome de distress respiratorio del adulto</i>
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
STQ	<i>Superficie total quemadura</i>
TAM	<i>Tensión arterial media</i>

<i>TRS</i>	<i>Tratamiento renal sustitutivo</i>
<i>UCI</i>	<i>Unidad de cuidados intensivos</i>
<i>UGQ</i>	<i>Unidad de grandes quemados</i>
<i>VM</i>	<i>Ventilación mecánica</i>

I. RESUMEN

TÍTULO: RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO

INTRODUCCIÓN: El fracaso renal agudo (FRA) es una de las principales complicaciones del paciente quemado crítico. Debido a la ausencia de estudios que analicen series grandes de pacientes, la prevalencia, características clínicas y relación con diferentes desenlaces del FRA en pacientes quemados críticos son desconocidas. En concreto, la asociación independiente del FRA con desenlaces desfavorables, así como la relevancia clínica del criterio diagnóstico utilizado (analítico *versus* diuresis), estadio, duración y momento del diagnóstico (precoz *versus* tardío) se desconocen.

OBJETIVOS: El objetivo principal del presente estudio fue demostrar el impacto clínico del diagnóstico de FRA en el paciente quemado crítico. Los objetivos secundarios son: (i) Demostrar que el FRA se asocia de forma independiente con desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de terapia renal sustitutiva, desarrollo de infección); (ii) demostrar que la asociación con los desenlaces desfavorables previos depende del criterio diagnóstico utilizado, estadio de FRA, duración y momento en que se realiza el diagnóstico; (iii) definir un modelo predictivo de FRA.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo de 1635 pacientes adultos ingresado en la Unidad de Grandes Quemados (UGQ) de nuestro hospital entre el 1 de Enero de 1992 y 31 de Diciembre de 2012 con el diagnóstico de quemadura cutánea, cuya estancia fue ≥ 3 días, con cualquier proporción de superficie quemada. Los criterios de exclusión fueron edad < 16 años, ingreso por una causa diferente de la quemadura, reingreso en la UGQ e información clínica no disponible. Se compararon los grupos mediante la t de Student (para datos paramétricos) o la prueba de la U de Mann-Whitney (datos no paramétricos), expresándose los resultados, respectivamente, como media \pm error standard, o mediana y rango intercuartil. Se realizaron análisis univariante y análisis multivariante para demostrar la asociación entre los desenlaces de interés y las variables independientes. La fuerza de la asociación entre variables se midió mediante la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio un total de 840 pacientes, en su mayoría varones (71,5%), con una mediana de edad de 44 (31-61) años. La principal comorbilidad asociada fue la hipertensión en un 12,1%. Un 62% precisó ventilación mecánica (VM), y en un 34,6% se diagnosticó inhalación. La mortalidad fue 13% (109 pacientes), la

prevalencia de infección del 41 % (344 pacientes) y 466 pacientes (55,5%) fueron diagnosticados de FRA según los criterios KDIGO. Los pacientes con FRA se caracterizaron, respecto a los pacientes sin FRA por: mayor edad (46 [32-66] vs 42 [28-55] años), HTA asociada (14,6 vs 9,1%), estancia en UGQ (19 [10-35] vs 15 [8-29] días); peores *scores* pronósticos (SAPS y SOFA), mayor mortalidad (17,2% vs 7,8%), infección (44,6% vs 34,6%) ($p < 0,05$ para todas las comparaciones). La necesidad de TRS de la muestra global fue del 4%. Los tres principales desenlaces (mortalidad, TRS e infección) se relacionaron de forma significativa con el diagnóstico de FRA en el análisis multivariante.

Entre los pacientes con FRA, la mayoría (68,2%) se diagnosticó por un solo criterio (analítico). La asociación de la diuresis como criterio diagnóstico adicional, se asoció con mayor mortalidad y mayor riesgo de TRS. El estadio evolutivo más prevalente fue el estadio 1 (81,3%). En general, se observó una tendencia a peor asociación con desenlaces desfavorables con estadios más avanzados. La duración más frecuente fue 1 día (71,1%). La duración de 1 día se asoció de forma independiente a mayor mortalidad, y tanto la mortalidad como el riesgo de TRS aumentaron progresivamente con duraciones más prolongadas. Un 38,4% de los FRA se diagnosticó el día del ingreso, siendo este grupo el que mostró mayor asociación en general con los tres desenlaces desfavorables (mortalidad, TRS e infección).

Los factores predictivos encontrados fueron: para mortalidad, SAPS, edad, sexo, extensión de la quemadura profunda, FRA, inicio de VM precoz; para FRA, edad, SOFA respiratorio y SOFA cardiovascular en el momento del ingreso; para TRS, SAPS y extensión de la quemadura profunda.

CONCLUSIONES: El diagnóstico de FRA en el paciente quemado crítico tiene una relevancia clínica importante ya que se asocia de forma independiente a mortalidad, necesidad de TRS e infección. El criterio diagnóstico utilizado, el estadio máximo evolutivo alcanzado, la duración del episodio de FRA y el momento de su diagnóstico, son parámetros adicionales que deberían incluirse en futuras definiciones de FRA dado sus implicaciones pronósticas.

II. INTRODUCCIÓN

1. FRACASO RENAL AGUDO

1.1. Concepto de fracaso renal agudo

El fracaso renal agudo (FRA), también conocido como insuficiencia renal aguda (IRA), es un síndrome clínico secundario a múltiples etiologías. Se caracteriza por la pérdida de la función renal debida a una disminución brusca del filtrado glomerular (FG) en un corto plazo de tiempo (horas, días).^{1,2} Su expresión común es el aumento sérico de los productos nitrogenados acompañado o no de disminución de volumen de diuresis. Sólo en dos tercios de los casos existe disminución de la diuresis. La eliminación de los productos nitrogenados no es la única función de los riñones, sino que también desempeñan un papel imprescindible en la regulación del medio interno manteniendo el equilibrio hidroelectrolítico y la volemia del organismo. Para un funcionamiento renal adecuado son necesarias tres premisas: perfusión sanguínea adecuada, integridad del parénquima renal y permeabilidad de la vía excretora. Una alteración en cualquiera de las tres dará lugar a los siguientes tipos de FRA: prerrenal (por alteración de la perfusión sanguínea), renal o parenquimatoso (por alteración de las estructuras renales: glomerulares, tubulares o intersticiales) y postrenal u obstructivo (por obstrucción de las vías excretoras urinarias).^{3,4}

Independientemente de la etiología la consecuencia clínica es similar y puede ser reversible si se consigue eliminar la causa desencadenante. En otros casos, ocasiona un daño renal irreversible que da lugar a una enfermedad renal crónica (ERC). Esto último especialmente frecuente si existe un daño renal previo.⁵

1.2. Nomenclatura del FRA y consideraciones idiomáticas

El término referido al fallo agudo renal ha variado mucho a lo largo de la historia. Las primeras referencias del FRA datan de la antigua Grecia cuando el diagnóstico sólo era posible objetivando la disminución de la diuresis.⁶ En la Era Moderna el concepto de FRA ha ido evolucionando mucho gracias a los conocimientos desarrollados en patología y bioquímica.⁷ El síndrome fue descrito por primera vez en 1802 por *William Heberden*. Otros muchos autores como *Bowman* o *Charcot* hicieron importantes aportaciones. Pero en general el término pasó bastante desapercibido hasta que *Bywaters* y *Beal* describieron el síndrome del fallo renal agudo ocasionado tras el síndrome de aplastamiento (*crush syndrome*) durante los bombardeos de la II segunda guerra mundial. *Andre C.* y sus colaboradores fueron los primeros en describir los cambios que se producían en la función

renal tras alteraciones hemodinámicas en la circulación sanguínea producidas por un shock.

En la era moderna probablemente el estudio del fallo renal agudo comience en 1951 cuando *Homer W. Smith* introdujo el término de *Acute Renal Failure* (ARF) en un trabajo en el que se describían medidas para el manejo de la anuria en animales y humanos.⁸

En los últimos años ha habido mucha controversia sobre la nomenclatura a utilizar para definir el fallo renal agudo.

Clásicamente se denominaba FRA, siendo una traducción del término inglés ARF. A raíz del desarrollo de la clasificación RIFLE, comentada más adelante, surgió la controversia ya que se incluyó el término de *Acute Kidney Injury* (AKI).

Los autores que apoyan el cambio de nomenclatura sostienen que el término hace referencia al conjunto de cambios que sufre el riñón ante una agresión de cualquier etiología. El término englobaría desde las lesiones precoces reversibles, que no tienen repercusión analítica, hasta el estadio de necrosis tubular aguda (NTA).⁹

Hoy en día, por estas mismas razones, se tiende a utilizar más el término IRA en todas las publicaciones; pero en la práctica clínica diaria continúa muy extendido el uso del término FRA.^{10,11}

1.3. Definición de FRA

Aunque el concepto sindrómico del FRA está claro, a lo largo de los años, ha existido mucha controversia a la hora de encontrar una definición precisa que lo defina. Todas las definiciones existentes se basaban en incrementos de las concentraciones de creatinina(Cr) y/o urea, en la disminución del FG o en la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS).^{12,13}

Esta arbitrariedad en las definiciones, queda bien reflejada, en el trabajo publicado por *Metha y Cols* en el año 2003.¹¹ Cuando se hace una revisión exhaustiva de los trabajos de FRA, pueden encontrarse hasta el año 2004 más de 30 definiciones de la misma. Fueron *Bellomo y cols*, en el año 2004, los que propusieron una primera clasificación para definir el FRA de forma precisa y adecuada, es el denominado sistema RIFLE.¹⁴ Posteriormente surgieron otras con intentos de mejora en los aspectos deficitarios de la primera.

1.4. Clasificaciones funcionales

En los últimos 10 años, tras la aparición del sistema RIFLE, los intentos por lograr una clasificación válida de FRA han sido numerosos. Prueba de ello es la aparición de tres nuevas clasificaciones, además del RIFLE, como se expone a continuación:

Clasificación RIFLE

Su nombre es el acrónimo de las palabras inglesas: Risk (riesgo), Injury (daño), Failure (fallo), Loss (pérdida prolongada de la función renal) y End (pérdida irreversible de la función renal).

La clasificación se desarrolló en la 2ª conferencia de consenso del grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) celebrada en Vincenza en el año 2002 y fue publicada en año 2004.^{14,15}

Incluye tres etapas de gravedad renal creciente (Risk-Injury-Failure) y dos de pronóstico (Loss-End). Los parámetros que utiliza esta clasificación son descensos porcentuales del filtrado glomerular, elevaciones relativas de la creatinina sérica (Cr_s) respecto a la basal y/o descensos absolutos de diuresis, ajustados al peso del paciente, en un periodo de tiempo definido.

Distingue tres estadios de gravedad creciente: los primeros elementos del acrónimo (R, I, F) y dos estadios pronósticos: la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución (L, E). Estos últimos se basan en la necesidad o no de TRS en un periodo de tiempo (4 semanas para L y 3 meses para E). Un aspecto importante de esta clasificación es que considera al paciente con ERC ($Cr \geq 4$ mg/dl). Los valores asignados a cada nivel aparecen la tabla 1.

Cada paciente se clasifica según el criterio que le sitúe en un estadio de mayor gravedad. El periodo de tiempo para considerar los cambios es de 7 días. Esta clasificación ha demostrado ser útil tanto para el diagnóstico de FRA como para el pronóstico. Es hasta la fecha la clasificación más utilizada.

Ha sido validada en numerosos estudios epidemiológicos y en distintos contextos clínicos (pacientes hospitalizados no críticos, críticos, pacientes sometidos a cirugía cardíaca, politraumatizados, grandes quemados, trasplante hepático, etc...).¹⁶⁻²⁰

Tabla 1. Sistema RIFLE

Categoría RIFLE	Incremento de Crs*	Descenso de TFG**	Diuresis
R (Risk)	Crs x 1,5	> 25%	< 0,5 ml/kg/h durante 6h
I (Injury)	Crs x 2	> 50%	< 0,5 ml/kg/h durante 12h
F (Failure)	Crs x 3 o Crs basal \geq 4 mg/dl con un aumento \geq 0,5 mg/dl	> 75%	< 0,3 ml/kg/h durante 24h o anuria en 12h
L (Loss)	Pérdida prolongada de la función renal: > 4 semanas		
E (End)	Pérdida irreversible de la función renal: >3 meses		

*Los cambios pueden producirse durante los primeros 7 días.

**TFG: Tasa de filtración glomerular.

La clasificación ha demostrado ser útil no sólo para diagnosticar el FRA y clasificar a los pacientes según su gravedad funcional, sino también como marcador pronóstico de mortalidad. Una revisión sistemática basada en 24 estudios que incluía más de 70.000 pacientes demostró un incremento progresivo del riesgo de mortalidad en función del estadio de la clasificación.²¹ Otros estudios han demostrado su utilidad pronóstica de otros desenlaces desfavorables como son la necesidad de TRS.²²

Pese a las grandes ventajas que aportó esta primera clasificación, poco a poco se fueron evidenciando alguna de sus carencias,²³⁻²⁵ como las que se exponen a continuación:

- Ausencia de concordancia perfecta entre los incrementos de Cr y los descensos de FG. Un aumento de la Crs basal x 1,5 (=aumento del 150% en la Crs) se corresponde con un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) del 33% y no del 25% como recoge la clasificación.
- La recogida de orina se contempla en intervalos de tiempo concretos, algo que es difícil de aplicar en la práctica clínica diaria, salvo en contexto de pacientes en unidades de cuidados intensivos(UCI).
- Por último, otro de sus puntos débiles, es que el TRS sólo se usa en la clasificación de los estadios pronósticos (L y E), no contemplándose su efecto sobre la Crs. De esta manera, un paciente con TRS puede clasificarse en cualquiera de las tres categorías de la clasificación por una cifra de Cr no valorable.

Estos motivos, junto con la aparición de trabajos como los de *Lassnigg y cols*²⁶ que demostraban que pequeños incrementos en Crs se asociaban a mortalidad, dió lugar al desarrollo de nuevas clasificaciones.

Clasificación AKIN

Es una clasificación desarrollada en el año 2007 por la “*Acute Kiney Injury Network*” (AKIN), un grupo de trabajo formado en su mayoría por los autores de la ADQI y de diversas sociedades científicas.

Es una modificación del sistema RIFLE que se basa en el incremento de $Cr \geq 0.3\text{mg/dl}$ en un intervalo de 48 horas o una disminución de la diuresis.²⁷

Sus principales diferencias respecto a la previa son:

- I. Valora únicamente el deterioro agudo de la función renal olvidándose del factor evolutivo como en las categorías L y E del sistema Rife.
- II. Considera elevaciones menores de $Crs \geq 0,3 \text{ mg/dl}$ como diagnóstico de FRA.
- III. A diferencia de la clasificación previa, considera TRS desde el inicio, situando a ese paciente en el nivel máximo de gravedad independientemente de parámetros analíticos
- IV. Utiliza niveles de deterioro representados por números y no por letras: Niveles 1,2 y 3 que se corresponderían con las siglas R, I, F de la clasificación previa.

Según estos criterios se consideran tres estadios de gravedad (Tabla 2). Sus principales aportaciones fueron las demostrar que pequeñas elevaciones de Cr sérica pueden tener importancia pronóstica y, por otro lado, introducir el concepto dinámico de lesión en el tiempo. Eliminó la estimación del FG y redujo la clasificación a tres estadios que son los que correspondería a R, I, F de la previa. Una de sus principales limitaciones es que no permite realizar el diagnóstico de aquellos casos de FRA que ocurren en un intervalo de tiempo >48 horas.

Esta clasificación no ha sido tan utilizada, como la previa, en el desarrollo de estudios clínicos, pero aún así también ha sido validada en diversas poblaciones de pacientes (críticos, sometidos a cirugía cardíaca, trasplante médula ósea...), demostrando una buena asociación con el pronóstico.²⁸⁻³¹

El objetivo principal de la clasificación AKIN era aumentar la sensibilidad del RIFLE, sin embargo, no está del todo demostrado que haya sido así.

Tabla 2. Clasificación AKIN

Estadio	Incremento de Crs*	Diuresis
I	$\text{Crs} \times 1,5$ o un aumento de Crs $> 0,3 \text{ mg/dl}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/hora}$ durante 6h
II	$\text{Cr s} \times 2$	$< 0,5 \text{ ml/kg/hora}$ durante 12h
III	$\text{Crs} \times 3$ o $\text{Crs} \geq 4 \text{ mg/dl}$ con aumento agudo $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ o TRS	$< 0,3 \text{ ml/kg/hora}$ durante 24h o anuria en 12h

*Los cambios en la Crs deben ocurrir en 48h.

No existe un gran número de publicaciones que compare ambas clasificaciones y la mayoría de los realizados han sido en el ámbito de UCI. En el estudio llevado a cabo por *Bagshaw y cols*, donde se analizaban 120.000 pacientes de una base australiana, encontró una buena concordancia entre ambas clasificaciones con tan solo un 1% de discrepancia. La predicción de la mortalidad fue similar en ambas.²⁸ Sin embargo, algún estudio posterior realizado en UCI ha demostrado una mayor sensibilidad del sistema RIFLE.³² Considerando estos resultados parece que ninguna de las clasificaciones se ha mostrado superior a la otra.

Clasificación KDIGO

En el año 2012 la *National Kidney Foundation* publicó a través del grupo de trabajo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) el tercer consenso de definición y clasificación de FRA.³³⁻³⁴ Esta nueva clasificación aúna criterios tanto del RIFLE como del AKIN, considera el diagnóstico de FRA ante una elevación de la $\text{Cr} \geq 0,3 \text{ mg/dl}$ en 48 horas, un porcentaje de aumento $\geq 50\%$ (Cr 1,5 veces superior a su Cr basal) en un periodo de 7 días, o una disminución de la diuresis ($< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ mantenida más de 6 horas). Considera tres estadios en función de la gravedad (Tabla 3).

Esta clasificación tampoco utiliza variaciones en el FG, salvo en los pacientes menores de 18 años, en los que se considera que un $\text{FG} < 35 \text{ ml/min/m}^2$ correspondería con un estadio 3.

Al igual que en las clasificaciones previas, KDIGO considera que el paciente ha de ser clasificado según el criterio de mayor gravedad.

Tabla 3. Clasificación KDIGO

Estadio	Incremento de Crs*	Diuresis
1	1,5-1,9 veces el valor de la Crs basal o un incremento $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/hora durante 6 horas-12 horas
2	2,0-2,9 veces el valor de la Cr basal	$< 0,5$ ml/kg/hora durante ≥ 12 horas
3	≥ 3 veces el valor de la Cr basal o Aumento de la Crs ≥ 4 mg/dl o Inicio de TRS o En pacientes menores de 18 años descenso del FG por debajo de $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3$ ml/kg/hora durante ≥ 24 horas o Anuria durante ≥ 12 horas

*Las variaciones en la Crs pueden en el intervalo de 48 horas o en 7 días.

Aunque tradicionalmente el sistema RIFLE ha sido, hasta el momento, el más utilizado en todos los estudios. En los últimos años, han ido apareciendo distintos trabajos que utilizan la clasificación KDIGO y han permitido la validación de la misma en diversas poblaciones de pacientes (hospitalizados, críticos, ancianos, población pediátrica, etc...).³⁵⁻³⁸

Clasificación cinética de la creatinina

Por último, en el año 2013 *Waikar y Bonventre*, desarrollaron una nueva clasificación basada en la demostración de que descensos absolutos en las cifras de Crs son capaces de detectar una caída en el FG antes que cambios porcentuales establecidos por otras clasificaciones.³⁹ Estas variaciones se consideran independientemente de la función renal basal, aunque la elevación será más lenta en pacientes con ERC.

Al igual que en clasificaciones previas considera tres estadios de gravedad pero no está recogida la necesidad de TRS ni la diuresis como criterio diagnóstico (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación cinética de la Cr

Estadio	Incremento Crs en 24h	Incremento de Crs en 48h
1	0,3 mg/dl	0,5 mg/dl
2	0,5 mg/dl	1 mg/dl
3	1 mg/dl	1,5 mg/dl

Aportaciones de las clasificaciones

Todas las clasificaciones, previamente mencionadas, surgidas desde año 2004, tienen en común que son clasificaciones funcionales. Permiten realizar el diagnóstico y una clasificación de severidad del FRA, pero no establecen la etiología del proceso. Aun así, aportan algunas ventajas:²⁵

- Consideran unos criterios mínimos para definir FRA
- Todas ellas permiten establecer la intensidad del FRA y de una forma secundaria su gravedad
- Evalúan el daño renal del paciente relacionándolo con su función renal previa. Ello favorece las limitaciones que supone el cálculo de la Cr de una forma aislada, como se detalla más adelante.

Se podría decir, por tanto, que hoy en día no existe la definición perfecta, que según *Thomas y cols* debería reunir las siguientes características:⁴⁰

- Mínima complejidad y que fuera fácilmente recordada (similar a lo que ocurre con la clasificación de la *New York Heart Association* para la insuficiencia cardiaca)
- Adecuada correlación entre estadios y pronósticos
- Alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de FRA
- Bajo coste para poder ser aplicada en tiempo real

Comparación de las clasificaciones funcionales

Por el momento, pocos estudios han comparado la incidencia y la mortalidad del FRA utilizando las tres definiciones. Uno de ellos es el estudio de *Fuji y cols*⁴¹, en el que tanto la utilización del sistema RIFLE o KDIGO mostraban bastante concordancia en el diagnóstico de FRA (11%, 11,6% respectivamente), y muy inferior con el sistema AKIN (4,8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Otro estudio realizado por *Luo y cols*⁴² mostró cierta superioridad de los criterios KIDGO en comparación con el sistema RIFLE y AKIN en el diagnóstico de FRA. En relación a

la predicción de mortalidad KDIGO y AKIN mostraron resultados similares y superiores al sistema rifle.

Hasta la fecha se podría decir que el sistema RIFLE es el más ampliamente validado²¹, y que en la literatura existen datos discordantes en la comparación con KIDGO. Por eso son necesarios más estudios que confirmen la igualdad o superioridad entre ambas clasificaciones.⁴³

Limitación de las clasificaciones

Todas las clasificaciones surgidas para aunar criterios comunes en el diagnóstico de FRA tienen, sin embargo, numerosas limitaciones. Las principales contempladas por diferentes autores serían las siguientes.⁴⁴⁻⁵⁰

1.Utilización de la Cr:

El cálculo del FG es considerado el mejor parámetro disponible hoy en día para evaluar la función renal. No puede ser medido directamente y el marcador indirecto ideal debería ser una molécula que se filtrara por el riñón pero ni se reabsorbiera ni se secretara. Ese marcador endógeno no existe, por eso, en la práctica clínica se utiliza la Crs como marcador de función renal.⁵¹ Su determinación nos proporciona de una forma rápida y eficaz una estimación del filtrado glomerular⁵², que a su vez es un reflejo indirecto de la función renal.

La medición de la Crs puede dar lugar a una sobreestimación del FG, ya que es una sustancia que se filtra libremente por el riñón, no se metaboliza por el mismo y no se une a proteínas, pero, en torno a un 10-20% es secretada por el túbulo con función renal normal. Cuando existe una alteración en el FG esta secreción tubular puede elevarse hasta en un 50%.

Sin embargo, existen varios problemas por el uso de la Crs como marcador de daño renal:

- La Cr es una sustancia que proviene de la degradación de la creatinina muscular (figura 1), por eso su valor depende en gran medida de las variaciones de la masa muscular. Esto es especialmente importante en pacientes críticos, que durante el ingreso suelen tener pérdida de masa muscular, y por tanto valores más disminuidos de Crs, que pueden dar lugar a una falsa interpretación de mejoría de la función renal.⁵³⁻⁵⁵

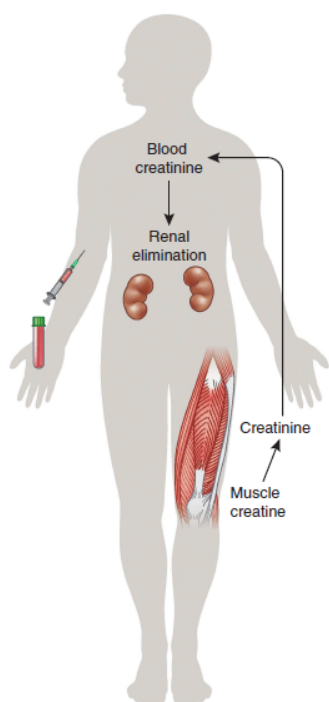


Figura 1. Proceso de generación de creatinina.

Figura adaptada del artículo de Thomas y cols.⁴⁰

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es producida por el organismo dependiendo de la masa muscular y normalmente se filtra por los riñones y se excreta en la orina.

La concentración de Cr sérica puede verse afectado además por otras circunstancias tal y como se refleja tabla 5.^{40,56}

Tabla 5. Circunstancias que modifican la concentración de Crs

Factores que afectan de forma aguda a la concentración de Crs	Factores que afectan de forma crónica a la concentración de Crs
<i>Elevación aguda de la Cr</i>	<i>Elevación crónica de la Cr</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Dieta (carne roja) - Aumento generación Cr: rabdomiolisis - Disminución del FG: FRA - Reducción secreción tubular: Fármacos (trimetopim y cimetidina) 	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento en la producción Cr (masa muscular, raza afroamericana) -Disminución del FG
<i>Elevación falsa de Cr</i>	<i>Disminución falsa de Cr</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Interferencia con técnicas laboratorio utilizadas 	<ul style="list-style-type: none"> -Interferencia con técnicas laboratorio en determinadas circunstancias (hiperbilirrubinemia, hemólisis)
<i>Caída o elevación brusca Cr</i>	<i>Disminución crónica de la Cr</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Disminución en la generación de Cr (sepsis) -Aumento del volumen de distribución (edemas, sobrecarga volumen) 	<ul style="list-style-type: none"> -Dieta baja en proteínas -Disminución de la generación de Cr debido a disminución de masa muscular Edad avanzada, sexo femenino, amputaciones, pacientes críticos, malnutrición....

- La concentración de Crs depende no sólo de su producción, sino también de su volumen de distribución. Esto tiene especial interés en pacientes críticos donde los volúmenes de resucitación son amplios. *Macedo y cols* demostraron en un trabajo realizado en pacientes críticos que la dilución de Cr por acúmulo de líquidos puede dar lugar a infraestimación de la severidad del FRA.^{57,58}

Algunos autores proponen incluso un modelo que combina el volumen con la cinética de la Cr para mejorar la medición renal, sin embargo este modelo no está hoy en día validado en grandes poblaciones.⁵⁸

- Su elevación en sangre no es un marcador precoz de daño renal. Tras cualquier insulto renal, como por ejemplo un periodo isquémico, el FG disminuye rápidamente hasta su punto más bajo. Sin embargo, la elevación Crs ocurre con el daño renal establecido (horas o días después). Cuando un paciente es sometido a distintos insultos renales resulta todavía más complicado determinar su FG real, tal y como se muestra en la figura, los cambios reales del FG no se correlacionan de forma paralela con la elevación de la Cr.⁴⁰

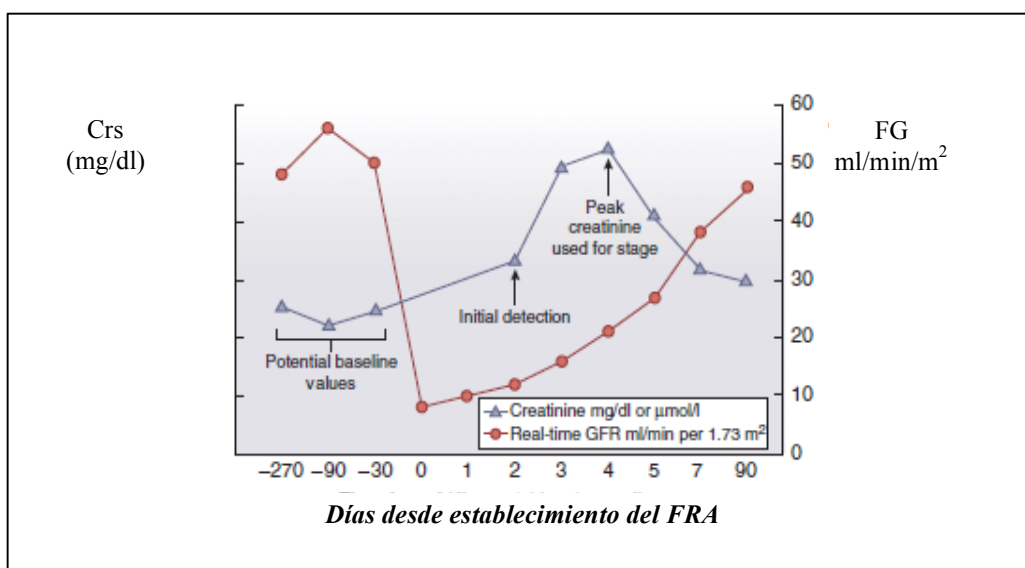


Figura 2. Ejemplo hipotético de los valores de FG y Crs previos y durante el episodio de FRA.

Figura adaptada del artículo de *Thomas y cols.*⁴⁰ En ella se refleja la variación a lo largo del tiempo de la Crs y el FG desde el insulto renal.

- En pacientes sometidos a TRS no es valorable ya que la técnica hace que disminuya su valor sérico, siendo imposible de esta forma valorar la función renal real.
- En numerosos estudios existe controversia solo el valor del punto de corte de Cr en el que ha de considerarse FRA.

Estos son algunos de es uno de los motivos por los que las definiciones basadas en las cifras de Crs pueden dar lugar a error.

2. Estimación de la Cr basal:

La estimación de la Cr basal es clave por dos motivos: para diagnosticar FRA, para definir su estadio de gravedad (según clasificaciones RIFLE, AKIN Y KDIGO) y para valorar la recuperación renal tras episodio de FRA.

Por los motivos mencionados en el apartado previo, la mayoría de las definiciones de FRA no consideran un valor absoluto de Cr, sino un aumento del porcentaje o del valor absoluto respecto al valor de Cr basal del paciente. Es precisamente en este valor de Cr donde radica uno de los principales problemas.

KDIGO propone varias formas de cómo obtener la Cr basal de los pacientes. Por un lado, sugiere utilizar, el menor valor de Cr durante la hospitalización. En el paciente crítico podría dar lugar a error, por la menor producción de Cr en estos pacientes, como previamente se comentó.⁵⁹ También permite el uso de un valor previo al ingreso., siempre y cuando el paciente no esté diagnosticado de ERC y tenga una función renal estable. Muchos pacientes no disponen de analítica previa y es imposible disponer del dato, en esos casos ADQI Y KIDGO recomiendan para su cálculo utilizar la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)³³. El cálculo se realiza asumiendo un $FG \geq 75$ ml/min/1,73 m² (tabla 6). Esta forma ha sido utilizada en numerosos estudios epidemiológicos de FRA usando el sistema RIFLE.⁶⁰⁻⁶⁵

Tabla 6. Estimación de Cr basal asumiendo $FG \geq 75$ ml/min/1,73 m² por MDRD.

Edad	Valor de Cr estimado (mg/dl)			
	Varones raza negra	Varones otra raza	Mujeres raza negra	Mujeres otra raza
20-24	1,5	1,3	1,2	1
25-29	1,5	1,2	1,1	1
30-39	1,4	1,2	1,1	0,9
40-54	1,3	1,1	1	0,9
55-65	1,3	1,1	1	0,8
> 65	1,2	1	0,9	0,8

FG estimado = $75 \text{ ml/min} = 186 \times \text{Crs} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203 \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es raza negra}) = \exp(5,228 - 1,154 \times \text{Crs} - 0,203 \times \log(\text{edad}) - (0,299 \text{ si es mujer}) + 0,192 (\text{si es raza negra}))$

Zavada y cols utilizaron esta forma de cálculo, en un estudio en el que la compararon con otras dos formas de cálculo de Cr basal.⁶⁶ Las cifras de incidencia de FRA, con las tres formas de cálculo fueron similares, pero utilizando la fórmula MDRD podrían tanto sobreestimarse como infraestimarse el diagnóstico de casos leves de FRA, pero es poco probable un error diagnóstico en los casos moderados-severos dar lugar a cierta sobreestimación del diagnóstico. Otros autores que consideran que su utilización puede dar lugar a infradiagnóstico y recomiendan no utilizarla.⁴⁴

Estas limitaciones sugieren que se necesitan métodos más precisos para cálculo de Cr basal, pero hasta la fecha el más empleado es el previamente citado.

En la tabla 7 se resumen algunas de las distintas formas de cálculo de Cr basal empleadas hasta el momento por diferentes autores.^{33,67}

Tabla 7. Métodos para determinar la Cr basal del paciente

Método utilizado	Comentario
○ Valor de Crs en los 7 días previos	-En muchas ocasiones se desconoce el dato. -La Cr en los 7 días previos puede estar aumentada respecto a la basal y dar lugar a infradiagnóstico de FRA
○ Valor de Crs al ingreso	-El valor puede ser más elevado que el basal real, provocando el infradiagnóstico del FRA adquirido en la comunidad.
○ Valor más bajo de Cr en los 7 primeros días de ingreso	-Puede ser menor que el basal real dando lugar a una sobreestimación de prevalencia de FRA.
○ Estimación Cr basal por MDRD (asumiendo $FG \geq 75$ ml/min)	-La Cr basal real puede infraestimarse y el FG sobreestimarse, sobre todo en pacientes con ERC.
○ Valor medio de Crs en el último año previo al ingreso hospitalario	-Alta correlación con el valor real de Cr basal. -En muchas ocasiones no está disponible.
○ Valor más bajo de Crs en el último año previo al ingreso hospitalario	-Moderada correlación con el valor de Cr basal.
○ Valor más reciente de Crs previo al ingreso hospitalario (máximo año previo)	-Moderada correlación con valor de Cr basal.
○ Valores de Crs previos, en los últimos 2 años	-Aumenta la disponibilidad de valores previos pero puede disminuir la correlación con Cr basal.
○ Imputación múltiple	-Técnica reciente evaluada en investigación. No aplicación clínica todavía.

Como se refleja en dicha tabla, todos los diferentes métodos tienen sus limitaciones.⁶⁸⁻⁷¹ Pese a todas estas premisas previas, hoy por hoy, la Crs continúa siendo el único marcador sérico de función renal disponible en la práctica clínica diaria.

3. *Diuresis*

La diuresis es el biomarcador clásico de función renal. Las ventajas que aporta respecto al uso de Cr sérica son las siguientes:

- La rapidez de respuesta ante una disminución del FG que se traduce en una disminución de la diuresis.
- Está bien definido el concepto de oliguria (<400 ml/24h), sin tener que compararse con valores previos del paciente
- No se modifica, a diferencia de la Crs, por circunstancias como infección, malnutrición...

Algunas de las dificultades para su utilización son:⁵⁶

- Ausencia de dato en trabajos retrospectivos.
- Dificultad de recogida, de forma horaria, salvo en determinados ámbitos como UCI.
- Su valor está influenciado por el balance hídrico del paciente, la hipotensión, uso de drogas vasoactivas.

La diuresis fue introducida como criterio diagnóstico de FRA por el grupo ADQI en el sistema RIFLE y mantenido en las clasificaciones posteriores.³³ En dichos consensos no queda bien reflejado, de forma clara, si la disminución del volumen de diuresis tiene que ocurrir en menos de 6 horas, o persistir más de ese tiempo. Pese a ello, su validez como criterio diagnóstico no está del todo bien definido en la práctica clínica. Son muy pocos los autores que incluyen la diuresis en sus trabajos.²¹ Algunos han demostrado que la oliguria se comporta como factor independiente del riesgo de mortalidad en pacientes críticos y se relaciona también con la mortalidad a largo plazo.⁷²⁻⁷³

Por todo lo previamente mencionado, podría decirse que actualmente no existe una definición ideal de FRA. Probablemente en un futuro esta definición incluirá la medición de biomarcadores.

Las ventajas que aportaría su uso sería el del diagnóstico precoz del daño renal. La elevación de estos biomarcadores permite detectar el fallo renal desde fases precoces, previo a un daño establecido que es cuando se eleva la Crs. En la tabla 8 se refleja la variación de los biomarcadores y la Cr ante un insulto renal.

Entre estos nuevos marcadores se encuentran moléculas producidas por células del organismo y filtradas por el riñón (cistatina C, beta-2 microglobulina, etc.), otras se liberan por el tejido renal a la sangre o la orina, pudiéndose por tanto realizar su medición en sangre y orina.

Aunque en un futuro es muy probable que tengan un papel relevante en el diagnóstico del FRA, hoy en día sólo se utilizan en estudios de investigación.^{73,74}

Tabla 8. Biomarcadores FRA.

		Estructura renal Biomarcadores (séricos y urinarios)	
		No alteración	Alteración
Función renal Crs	FG estable	Biomarcadores disminuidos Crs estable NO FRA	Biomarcadores elevados Crs estable FRA SUBCLINICO
	FG disminuido	Biomarcadores disminuidos Crs elevada FRA HEMODINÁMICO	Biomarcadores elevados Crs elevada FRA

1.5. Carga de la enfermedad

Epidemiología

Desde punto de vista epidemiológico el FRA es un problema creciente debido a un aumento tanto de su incidencia y de la morbilidad asociada al mismo.⁷⁵⁻⁷⁷ Se considera que es hasta 10 veces más frecuente que la ERC.⁷⁸

En países occidentales se produce tanto en medio comunitario como en el hospitalario. Su incidencia en la población general se estima en un 0.25 % de la población general, elevándose hasta un 18 % en los pacientes hospitalizados, hasta un 30- 60 % en el paciente crítico.^{79,80}

Conocer la epidemiología real del FRA es difícil debido a las diferentes clasificaciones, definiciones utilizadas, las distintas poblaciones de pacientes estudiadas y los tipos de estudio (prospectivo o retrospectivo).⁸¹⁻⁸³ Por estos motivos entre otros, el análisis de los datos resulta complejo y hace que los datos publicados no puedan ser extrapolados a cualquier tipo de población. Existen datos de incidencia que pueden variar desde un 1 al 44% tal y como demostraron *Hoste y cols* según clasificación que se utilice para el diagnóstico.

Otro ejemplo parecido es el estudio llevado a cabo por *Chertow y cols* en que se comprueba la gran variabilidad de cifras de incidencia según 9 definiciones utilizadas en 9210 enfermos. En la figura 3 puede observarse como la incidencia descendía de un 13% hasta el 1% según el incremento de Cr utilizado. De forma paralela, el riesgo de mortalidad varía desde un 4 a un 17% según el incremento considerado.^{84,85}

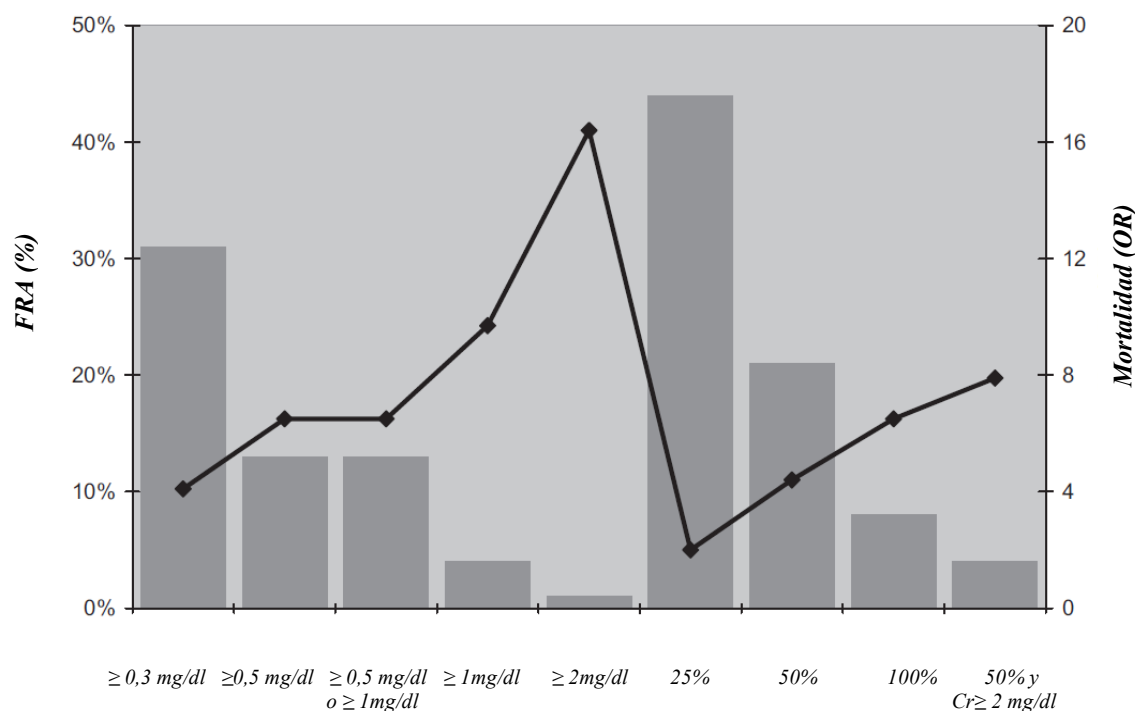


Figura 3. Diferentes incidencias de FRA y su mortalidad asociada según distintas definiciones utilizadas.

Adaptado del artículo de Hoste y cols.⁸⁵

En esta figura puede observarse las distintas cifras de incidencia de FRA y mortalidad obtenidas en una misma población según 9 definiciones distintas de FRA.

En el eje izquierdo de las Y se representa la proporción de FRA diagnosticados (%). Y en el eje derecho de las Y los diferentes % de mortalidad expresada como OR (Odds ratio).

En el eje de las X se representan los distintos valores de Cr utilizados para diagnóstico de FRA.

La mayoría de datos que se obtienen a partir de muestras grandes de estudio, provienen de bases de datos administrativas americanas. En un meta-análisis del año 2013 se revisan los distintos estudios publicados que han utilizado la clasificación KDIGO en su definición de FRA. Según este trabajo la incidencia actual a nivel mundial del FRA es: 1 de cada 5 adultos (21,6%) y 1 de cada 3 niños (33,7%).⁷⁵⁻⁷⁷

En general, se estima un aumento anual de los casos de FRA en torno al 10%, y con una incidencia anual en todo el mundo en torno a 3000 casos por millón de población. Según

algunos autores cifran la incidencia del FRA en pacientes hospitalizados en 1 de cada 5.⁷⁵

Los datos que podrían ser más semejantes a nuestra población serían los obtenidos a partir del estudio epidemiológico realizado en Madrid en el año 1991. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y poblacional sobre una población de 4,23 millones de habitantes mayores de 15 años. Se incluyeron 748 enfermos con FRA, considerando para su diagnóstico un aumento brusco de la Crs por encima de 2 mg/dl (si la Cr basal era normal) o un aumento del 50% del valor de la Cr para enfermos con cifras basales de Cr entre 1,3 y 1,5 mg/dl. Se excluyeron los pacientes con Cr previa > 3md/dl. La incidencia fue de 209 casos por millón de población(adultos) por año (p.m.p/a).⁷⁶

Otros estudios de la época publicaron datos similares en países con nivel socioeconómico similar. Sin embargo, estudios posteriores publican cifras de incidencia de hasta 1811 p.m.p/a.¹⁷

En los años siguientes varios autores confirmaron el aumento de incidencia existente. Esto podría deberse a varios motivos:

- Pacientes de edad cada vez más avanzada, con mayor comorbilidad asociada
- Diagnóstico cada vez más frecuente y precoz debido a la realización sistemática de análisis clínicos.^{84,86,87}
- Yatrogenia debido a cirugías y otros procesos médicos de gran complejidad que llevan asociado a su vez un incremento de desarrollo de FRA

Pese a un aumento en la incidencia, cabe destacar, que de forma paralela se observa una disminución en la mortalidad salvo en determinados ámbitos, como son las UCI. En el paciente crítico se observa una mayor mortalidad respecto a pacientes hospitalizados fuera de UCI, debido entre otros factores, al fallo multiorgánico asociado.

En cuanto a la etiología del FRA, la principal causa del adquirido en la comunidad, es la prerrenal, mientras que en el hospitalario es la NTA (45%), seguido del prerrenal (20%). En los pacientes críticos el FRA suele ser de origen multifactorial, siendo la causa principal la NTA por sepsis.²⁵

Mortalidad

El diagnóstico de FRA va asociado a un aumento de mortalidad, independientemente del ámbito en el que se desarrolle^{26,89,90}

La mortalidad a corto plazo entre los pacientes con FRA se estima en más 40%, principalmente en aquellos que precisan TRS.⁹¹

La primera vez que se identificó el FRA como factor de riesgo independiente de mortalidad fue en el año 1982, y desde entonces varios trabajos realizados en distintos ámbitos hospitalarios lo han confirmado.⁹²

Las cifras de mortalidad de FRA publicadas en los últimos años son muy variables desde un 30% hasta un 80%, en pacientes críticos. Existe de nuevo una gran variabilidad de datos debido a la falta de una definición universal.⁹³⁻⁹⁵

En líneas generales podría decirse que la mortalidad del FRA en general ha ido disminuyendo salvo en el paciente crítico, en el que continúan observándose elevadas cifras de mortalidad.⁹⁶⁻⁹⁹

Otro aspecto importante, descrito por numerosos autores es que la mortalidad guarda relación con el grado de severidad del FRA.^{18,100,101} Incluso, como se comentó previamente, que mínimos cambios en la Crs se relacionan de forma directa con el pronóstico.¹⁰²

Otros de los factores relacionado de forma directa con la mortalidad en los casos de FRA es la necesidad de TRS, según demuestran varios trabajos.^{86,92}

Duración estancia hospitalaria

La duración hospitalaria es uno de los principales parámetros que se estudia en las diferentes patologías, para la gravedad de las mismas y de una manera indirecta el coste económico asociado. El desarrollo del FRA en el medio hospitalario ha demostrado un aumento de la estancia en comparación con pacientes que no desarrollan el síndrome.

La importancia de la duración radica en que se ha relacionado con el desarrollo de desenlaces desfavorables como son la mortalidad y necesidad de TRS.¹⁰³

La duración descrita para el episodio de FRA es muy variable. En la literatura se encuentran trabajos cuyas cifras varían desde una duración media de $30 \pm 24,3$, publicado en el estudio de *Liaño y cols*,⁸⁶ hasta periodos más cortos de duración $11,7 \pm 12,3$ días. En cualquier caso, dichas cifras siempre resultan superiores en comparación con los pacientes sin FRA, incluso algunos trabajos sugieren que ese aumento de duración puede llegar a ser el doble.⁹¹⁻¹⁰⁴

1.6. Pronóstico

El FRA afecta al pronóstico del paciente tanto a corto como a largo plazo:¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

A corto plazo:

Las principales consecuencias se muestran la figura 4:

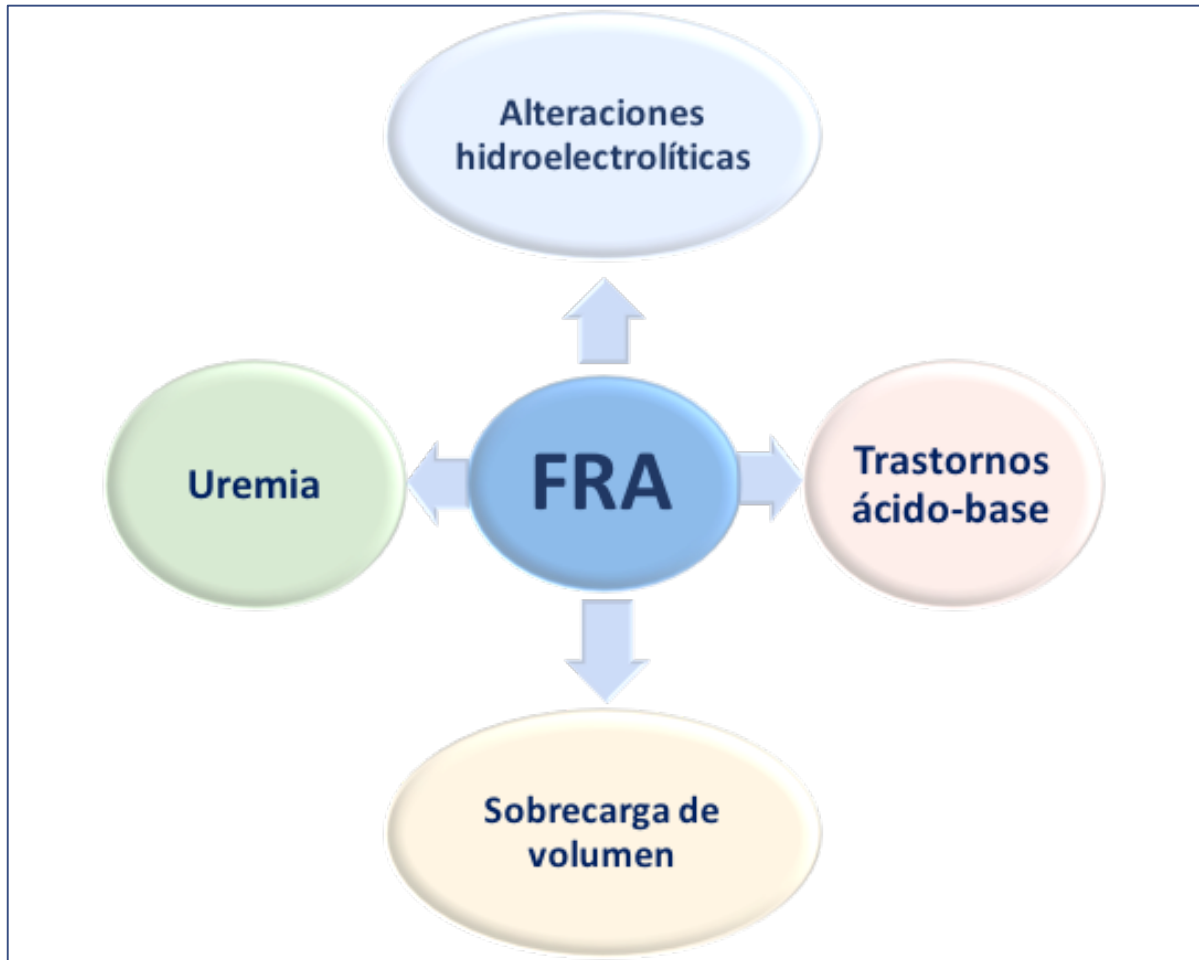


Figura 4. Alteraciones a corto plazo del FRA.

- *Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico:* Destacando la hiperpotasemia por sus efectos cardiacos, pero también puede observarse tanto hiper como hiponatremia.
- *Trastornos de equilibrio ácido base:* Siendo la acidosis metabólica lo más frecuente.
- *Uremia:* Las toxinas urémicas son moléculas de mediano tamaño eliminadas por el riñón. Cuando se produce un fallo en la función renal, éstas se acumulan pudiendo dar lugar a sintomatología urémica (náuseas, vómitos, encefalopatía, etc...). Aunque puede observarse, es muy raro que un paciente con FRA lo presente, ya que al alcanzarse cifras elevadas de uremia los pacientes suelen requerir TRS. La sintomatología es más característica de enfermos con ERC.
- *Sobrecarga de volumen:* Provocada por retención de sal y agua, puede ocurrir hasta en un 30-70% de los pacientes, sobre todo en pacientes ingresados en UCI. Es uno de los principales factores de morbimortalidad del FRA.
- *Infección:* Tradicionalmente se ha considerado que un episodio de FRA provocaba fundamentalmente, a corto plazo, los efectos previamente mencionados. Pero en la última

década, se ha reconocido el FRA como una enfermedad sistémica. Entre los principales efectos sistémicos, cabe destacar el aumento en el riesgo de infecciones. En numerosos estudios se han objetivado tasas mayores de infección en pacientes con FRA.^{109,110}

Por otro lado, la sepsis es un factor causal reconocido del propio FRA, siendo el principal en el caso de enfermos críticos. Cifras más elevadas de episodios infecciosos, se han observado, en aquellos pacientes que requieren TRS. En el 50% de los casos se observa al comienzo de iniciar la técnica, un 40% durante la misma y un 10% al finalizarla.¹¹¹

No está del todo claro la causa de la interacción entre infección y FRA, entre las principales hipótesis propuestas se cree que la alteración aguda de la función renal podría provocar una reducción en el aclaramiento de citoquinas proinflamatorias y una alteración de la función de los neutrófilos.^{112,113}

Muchas de estas observaciones son las que han llevado a líneas de investigación en modelos animales para estudiar el efecto de FRA e infección.

-Otros efectos a corto plazo provocados por alteración del sistema inmune y los cambios proinflamatorios que se observan serían a nivel: pulmonar, cerebral, cardíaco, gastrointestinal, etc,...

- *Mortalidad intrahospitalaria*: Como se comentó previamente la asociación entre FRA y mortalidad está claramente demostrada en diversos estudios.¹¹⁴⁻¹¹⁵ Durante años la mayoría de estudios se han enfocado en el análisis de la asociación entre la severidad del FRA y la mortalidad. Sin embargo, poco se ha analizado sobre la influencia de la duración del episodio en dicho desenlace. Algunos trabajos han sido publicados ya, en los que se demuestra que la duración del FRA también influye de forma directa, tanto en la mortalidad intrahospitalaria como la mortalidad a largo plazo.¹¹⁶

A largo plazo

Las principales consecuencias del FRA a largo plazo son: mortalidad al alta hospitalaria, desarrollo de ERC y la dependencia de TRS.^{117,118} Su incidencia no está tan bien estudiada como la de los pronósticos a corto plazo. En el metanálisis realizado por *Coca y cols*¹¹⁹ se reportan cifras de ERC tras episodio de FRA un 50% más altas que las cifras de mortalidad.

1.7. Costes económicos

No existen muchos estudios de costes asociados a al FRA.¹²⁰ La mayoría de los publicados hace referencia a los costes a corto plazo pero no a largo plazo. Suelen incluir datos económicos relacionados con el ingreso hospitalario: duración de la estancia

hospitalaria, realización de procedimiento diagnósticos, o necesidad de TRS⁹⁴, pero muy pocos evalúan los costes a largo plazo.

Existe unanimidad en los estudios realizados en el elevado consumo de recursos asociado al episodio de FRA, y en concreto a la gravedad del episodio.⁸⁵

Chertow y cols demostraron la asociación existente entre severidad del episodio de FRA, la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y el incremento del gasto.⁸⁴ Publicaron en su estudio datos tan llamativos, como que la elevación de 0,5 mg/dl de la Crs se puede asociar con un riesgo de muerte unas 6,5 veces mayor, 3,5 días más de ingreso hospitalarios y unos 7500 dólares de gasto hospitalario.

Manns y cols en su estudio demostraron también como la necesidad de TRS y el aumento de estancia hospitalaria asociada al FRA se traduce en un gran incremento de recursos económicos. En concreto, en el caso de la duración un aumento aproximado de la misma unos 10 días entre los pacientes con FRA se asocia a un incremento del coste en torno a 60.000 dólares más.¹²¹

Otro estudio estimó el coste entre pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollaron FRA en el posoperatorio. Se clasificó a los pacientes según criterios RIFLE y se observaron diferencias, estadísticamente significativas, en todos los costes asociados, la mortalidad y la necesidad de TRS en aquellos pacientes con mayor severidad del episodio de FRA. Incluso en aquellos pacientes clasificados con menos severidad (R, según sistema RIFLE), se observó una mortalidad 2,2 veces mayor, una estancia en UCI 1,6 veces mayor y un aumento del coste total 1,6 veces mayor, en comparación con los que no tuvieron FRA.³³

La mayoría de estudios de costes, como se comentaba previamente, se centran en el coste directo durante el ingreso hospitalario. Sin embargo, no hay que olvidar que entre las principales complicaciones del FRA a largo plazo se encuentran tanto la mortalidad, la ERC y la necesidad de TRS, con el consiguiente coste para el sistema sanitario.^{117,118,122,123}

2. FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE CRÍTICO

2.1. Definición

El FRA es un problema médico mundial que afecta con más frecuencia al paciente hospitalizado, especialmente al paciente crítico. Es la causa más común de disfunción de órganos en pacientes en UCI.

Se calcula que aproximadamente causa 2 millones de muertes-año, y para el que hoy en día, no existe un tratamiento eficaz. El concepto de FRA es amplio y heterogéneo, abarca desde mínimas variaciones en la Cr, hasta necesidad TRS. Se ha visto que ambos extremos de la definición, tiene importantes implicaciones pronósticas.¹²⁴

Como ya se comentó previamente, hasta el año 2004 no existían unos criterios uniformes para definirlo. Tanto la primera clasificación (RIFLE), como las otras dos posteriores (AKIN y KDIGO), han sido utilizadas en el paciente crítico. Ninguna de ellas consigue una definición precisa de FRA. Por ejemplo, las clasificaciones AKIN y KDIGO consideran que un paciente que precise TRS se le asigna directamente estadio 3. Aunque, como bien se sabe, en ocasiones las indicaciones de TRS difieren de un valor Cr (Ej. puede indicarse para mantener volemia adecuada). Algunos trabajos han demostrado que un estadio 3 de FRA diagnosticado en UCI evoluciona mejor que un estadio 3 intrahospitalario, pero fuera de UCI. Todos estos motivos ponen de manifiesto la necesidad de una definición de FRA aplicable a los enfermos críticos.

2.1. Criterios Diagnósticos

Todas las clasificaciones previamente mencionadas, se basan en el uso de la Crs y la diuresis. El uso de la Crs está mejor validado que la diuresis como criterio diagnóstico, y son pocos los estudios en pacientes críticos los que utilizan ambos parámetros.¹²⁵

Uso de la Creatinina

En el paciente crítico, al igual que en el paciente hospitalizado no crítico, el valor de Cr sérica tiene numerosas limitaciones ya comentadas previamente.^{40,56}

Uno de los principales problemas de la aplicación de las definiciones basadas en la Crs es el valor de la Crs basal cuando éste se desconoce. Existen muchas formas de cálculo, ya expuestas en el capítulo anterior, pero ninguna ha demostrado, hasta el momento, ser el gold estándar.¹²⁶

En los estudios realizados en UCI, se han utilizado principalmente tres de ellas:

- Estimación de un $FG \geq 75$ ml/min calculado por MDRD (propuesto por el grupo ADQI). Es la forma más utilizada en estudios con pacientes críticos. Sólo aplicable si no existe ERC previamente diagnosticada. *Zavada y cols* publicaron que la utilización de este método puede tanto sobreestimar como infraestimar el diagnóstico de casos leves de FRA, pero es poco probable un error diagnóstico en los casos moderados-severos.⁶⁶

-Utilización del valor más bajo de Crs durante el ingreso. Este método puede estar muy artefactado en aquellos pacientes sometidos a una resucitación muy intensa que da lugar a hemodilución, o en los casos de bajo producción de Cr (malnutrición severa)

-Utilización del valor de Crs al ingreso *Siew y cols* demostraron que utilizando este método se infraestimaba el diagnóstico de FRA en un 50%.⁶⁹

En la utilización de un método u otro juega un papel importante cual sea el objetivo principal del estudio. En estudios clínicos y epidemiológicos es importante no perder ningún caso de FRA, por leve que sea, dadas las implicaciones pronósticas que implica. Por el contrario, en estudios de investigación donde la precisión en el diagnóstico es muy importante no valdrían los métodos anteriores, debiendo recurrir a otros más precisos.

Por todo ello, en el momento actual, la utilización de la ecuación del MDRD para estimar la Cr basal desconocida parece el método más adecuado,¹²⁶ más conservador y con menor porcentaje de diagnósticos falsos positivos que otros métodos empleados.⁶⁶

Probablemente en los próximos años las definiciones actuales quedarán obsoletas y surgirán otras más precisas basadas, además de en la función renal, en el uso de biomarcadores que reflejarán de forma directa el daño renal. Estos biomarcadores no están disponibles hoy en día en la práctica clínica diaria.¹²⁷

Uso de la diuresis

Son muy pocos los trabajos publicados en los que se utiliza la diuresis como criterio diagnóstico de FRA en pacientes críticos.

Algunos autores como *Macedo y cols* pusieron de manifiesto la importancia de la oliguria como factor de mal pronóstico en estos pacientes, demostrando su importante asociación con la mortalidad.⁷²

2.3. Validación de clasificaciones funcionales en UCI

-El sistema *RIFLE* ha sido validado en cerca de medio millón de pacientes. Todos los grados del *RIFLE* se mostraron como factores predictivos de mortalidad.¹²⁸

-El sistema *AKIN*, también ha sido validado en diferentes trabajos que muestran su asociación con factores de mal pronóstico en paciente crítico.^{129,130}

-El sistema *KDIGO*, es el menos validado, dado que fue el último en aparecer. Aun así, algunos estudios ya han demostrado su relación con la mortalidad tanto si se utiliza el criterio analítico, el de la diuresis o ambos. En varios trabajos se ha objetivado diferente mortalidad, en el estadio 3, según el criterio utilizado, siendo superior cuando se utiliza

la diuresis como criterio.¹³¹ Otro dato importante observado con el uso de criterios KDIGO, es que los pacientes clasificados en estadio 1 basado en la Crs (incremento de 0,3 mg/dl) han demostrado tener mayor mortalidad frente a los pacientes que no desarrollaron FRA. Esto vuelve a poner de manifiesto, la importancia pronóstica de elevaciones mínimas en la Crs, ya demostrado por otros autores previamente

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han comparado las tres definiciones en el paciente crítico.⁶⁶ Uno de ellos es el publicado por *Luo y cols*, mencionado previamente, en que se compara la variabilidad de la incidencia y tasa de mortalidad en el paciente crítico según las diferentes clasificaciones existentes. Se trata de un estudio observacional prospectivo multicéntrico (30 UCIs, 3107 pacientes), cuyo objetivo principal fue describir la epidemiología del FRA. Respecto a la incidencia observada fue: 46,9% (RIFLE), 38,4 % (AKIN) y un 51% (KDIGO). Los criterios KDIGO demostraron una mayor sensibilidad que RIFLE en el diagnóstico. En cuanto a la predicción de factores pronósticos: la mortalidad utilizando los criterios KDIGO fue superior a la obtenida con RIFLE Y AKIN. En este estudio, sin embargo, no se estratifica a los pacientes según criterio diagnóstico utilizado.⁴²

2.4. Epidemiología

Los datos epidemiológicos incidencia y pronóstico del FRA varían mucho según el grupo estudiado (estudios comunitarios, pacientes críticos, no críticos, etc.), el criterio empleado en el diagnóstico (analítica, diuresis o ambos), el método utilizado para el cálculo de la Cr basal y el tiempo considerado para los principales desenlaces desfavorables (mortalidad, TRS, etc...).

La mayoría de estudios epidemiológicos de FRA están realizados en pacientes hospitalizados y/o en determinados grupos, como en pacientes críticos. Son pocos los grandes estudios poblacionales.

A la hora de analizar los resultados de los estudios, es importante además diferenciar el momento en el que fueron realizados, previo o no a las clasificaciones funcionales mencionadas.

- Previo al consenso del año 2004 propuesto por el grupo ADQI, los criterios para definir FRA eran muy variables. De los estudios previos al 2004 conviene destacar, el realizado en la Comunidad de Madrid, ya mencionado previamente, en el que se describía una incidencia del FRA en UCI de 66 casos p.m.p/a.⁷⁶ También el realizado por en nuestro país por *Herrera y cols*. Se trata de un estudio prospectivo

multicéntrico para establecer la incidencia y pronóstico del FRA en UCI. Se desarrolló durante 8 meses, se incluyeron 43 unidades de cuidados intensivos (15.714 pacientes). La utilización de FRA utilizada fue $Cr \geq 2$ mg/d o diuresis < 400 ml/h. La incidencia de FRA fue del 5,7% (55% al ingreso). La necesidad de TRS 38%, y la mortalidad 42,3%. Sus conclusiones fueron que, pese a no objetivarse una elevada incidencia, si lo era la mortalidad asociada.¹³² Desde la publicación del sistema RIFLE en el año 2004, y posteriormente AKIN en 2007, existen cerca de un centenar de estudios epidemiológicos de FRA utilizando dichos criterios. Algunos de ellos, realizados en el ámbito de UCI, se resumen en la tabla 9.^{19,60,62,91,133,134}

- Desde la publicación de los criterios KDIGO en el año 2012, el primer estudio epidemiológico transversal multinacional fue el realizado por *Hoste y cols.* Es el denominado *AKI-EPI study*. Es un estudio multicéntrico internacional transversal para describir la incidencia del FRA en UCI durante la primera semana del ingreso. El diagnóstico se realizó utilizando la Crs y diuresis, de acuerdo a la clasificación KDIGO. Se consideró la Cr basal, la disponible en los 3 meses previos al ingreso, y en el caso de no disponer de ninguna, se calculó de acuerdo a la fórmula MDRD. Participaron un total de 97 UCI, y fueron estudiados 1802 pacientes. Se diagnosticó FRA en un 57,3% de los pacientes. Se podría concluir que en este estudio se describen cifras de incidencia y necesidad de TRS mayores que las descritas en otros estudios (13,5% vs 4,3%). Esto podría deberse al aumento de incidencia de FRA en estadios severos y a la liberalización de criterios a la hora de iniciar un TRS.¹³⁵ Anterior al *AKI-EPI study*, otros con un tamaño muestral menor, aplicaron también los criterios KDIGO para describir la epidemiología del FRA. El primero de ellos fue el *FINNAKI study*.¹³⁶ Se trata de un estudio multicéntrico diseñado para establecer la incidencia del FRA en UCI. Cuando fue desarrollado se aplicó el criterio AKIN, poco después de forma retrospectiva se aplicaron los criterios KDIGO. En este estudio se describe una incidencia del 39,3% con una mortalidad del 26%.

Tabla 9. Estudios epidemiológicos de FRA utilizando clasificaciones RIFLE Y AKIN

Autor	Tipo de estudio	Año estudio	N ^a pacientes incluidos	Ámbito estudio	Criterio diagnóstico de FRA	Incidencia FRA	Mortalidad intrahospitalaria
<i>Hoste y cols</i> * ⁶⁰	Unicéntrico Retrospectivo	2000-2001	5383	UCI	RIFLE	R:12% I:27% F:28%	R:8,8% I:11,4% F:26,3% No FRA: 5,5%
<i>Joannidis y cols</i> * ³²	Multicéntrico retrospectivo	2009	16784	UCI	RIFLE AKIN	R:7,6% I:11,1% F:16,8%	R:29,2 I:32,3% F:42,6% No FRA: 13,6
<i>Osterman y Chang</i> ** ¹⁹	Multicéntrico Retrospectivo	1989-1999	41972	UCI	RIFLE	R:35,8% I:17,2% F:11%	R: 20,9% I:45,9 F:56,8% No FRA: 8,4%
<i>Uchino y cols</i> † ¹⁸	Multicéntrico Prospectivo	2000-2002	20126	Hospital	RIFLE	R:9,1% I:5,2% F:3,7%	R:15,1% I:29,2% F:41,1% No FRA: 4,4%
<i>Bagshaw y cols</i> * ⁶²	Multicéntrico Retrospectivo	2000-2005	120123	UCI	RIFLE	R:16,3 I:13,6 F:6,3	R:17,9% I:27,7% F:33,2% No FRA: 8,9%
<i>Thakar y cols</i> ‡ ¹³⁴	Multicéntrico Retrospectivo	2001-2006	32395	UCI	AKIN	1:17,5% 2:22,4% 3:2,5%	No estudiado

*Estimación de la Cr basal por MDRD. Criterio diagnóstico (analítica y diuresis).

**Estimación Cr basal por MDRD. Criterio diagnóstico analítico.

†Cr basal, el valor del ingreso. Criterio diagnóstico analítico.

‡Cr basal previa al ingreso o calculada por MDRD. Criterio diagnóstico analítico.

La conclusión de todos estos estudios es que la incidencia del FRA en el paciente crítico está creciendo en los últimos años, asociado a una importante morbi-mortalidad.¹⁷ La incidencia global en pacientes hospitalizados varía de un 3,2 a un 20%, y entre un 20 y un 50% (algunos autores refieren que hasta un 67%) en pacientes en UCI.⁶⁰⁻¹³⁴

Un metaanálisis reciente de 154 estudios que incluían más de 3.000.000 de pacientes revelaba que 1 de cada 5 adultos y 1 de cada 3 niños será diagnosticado de FRA durante su estancia en UCI.⁷⁵ Otros estudios estima la incidencia creciente anual en un 2,8%.¹³⁷

2.5. Etiopatogenia

El FRA en el paciente crítico no ocurre generalmente de forma aislada sino de forma concomitante con la disfunción de otros órganos. Es por este motivo que su origen suele ser multifactorial.¹³⁸

La fisiopatología es similar a otros casos de FRA, distinguiéndose tres tipos de FRA: prerrenal, renal u obstructivo. En la mayoría de los casos en el paciente crítico, es raro la confirmación histológica ya que no suelen realizarse necropsias.

Respecto a los mecanismos involucrados en el daño renal son varios los propuestos: daño endotelial, infiltración de leucocitos, activación local del sistema de coagulación, liberación de citoquinas, apoptosis.¹³⁹

La principal causa involucrada es la sepsis (hasta en un 50% de los casos, seguidos de los casos etiología mixta (factores hemodinámicos y tóxicos). Otros agentes relacionados con el desarrollo del FRA se resumen en la tabla 10:⁹¹

Tabla 10. Causas FRA en el paciente crítico

Causas de FRA en paciente crítico	
-	Sepsis
-	Cirugía mayor
-	Shock cardiogénico
-	Hipovolemia
-	Nefrotoxicidad
-	Síndrome hepatorenal
-	Uropatía obstructiva

2.6. Factores Riesgo

En la mayoría de estudios epidemiológicos es casi imposible distinguir entre los factores de riesgo de FRA y los de ERC, ya que la mayoría de las veces se solapan. Los distintos factores de riesgo de FRA suelen resultar de una interacción entre la susceptibilidad individual del paciente y los factores causales del FRA.¹⁴⁰

Algunos de los principales factores de riesgo se resumen en la tabla 11:¹⁴¹

Tabla 11. Factores de riesgo de FRA en el paciente crítico

Factores de riesgo de FRA en el paciente crítico	
▪	Edad: >65 años
▪	Sexo: Varón
▪	Raza: Blanca
▪	Cr basal
▪	Diabetes Mellitus
▪	Hipertensión arterial
▪	Historia de enfermedad cardiovascular
▪	Severidad de enfermedad concomitante
▪	Sepsis
▪	Shock
▪	Hipovolemia, uso diuréticos
▪	Uso drogas vasoactivas
▪	Exposición a nefrotóxicos
▪	Cirugía mayor
▪	Ventilación mecánica
▪	Tipo de fluidos empleados en la resucitación

-La *edad*: En general se ha descrito un aumento de incidencia en los pacientes mayores de 65 años. En un estudio realizado en pacientes críticos mayores, la tasa FRA se sitúa en un 20% mayor entre los pacientes >75 años respecto a los más jóvenes. Hay que destacar que, sin embargo, dichos pacientes tienen cifras de Cr basal y de diagnóstico previo de ERC similares. En dichos pacientes los pronósticos intrahospitalarios fueron similares a los pacientes más jóvenes.¹⁴² Hay que destacar que no en todos los estudios publicados se encuentra asociación con estos factores. Por ejemplo, en el artículo publicado por *Hoste y cols*, realizado en 5383 pacientes críticos, no se encontró asociación del FRA ni con la edad ni con el sexo.⁶⁰

-*Ventilación mecánica (VM)*: Algunos estudios han descrito una relación entre FRA y uso de VM. Aun así, no está claro el mecanismo por el que ocurre, algunos autores propugnan factores hemodinámicos consecuencia de la VM que afectarían al riñón. Otros, sin embargo, creen que la VM induce un daño pulmonar que podría actuar como trigger

para una reacción inflamatoria que afectara al riñón. En cualquier caso, independientemente del mecanismo involucrado, numerosos autores han descrito una mayor incidencia de FRA (hasta 3 veces mayor) entre los pacientes con necesidad de VM.¹⁴³

2.7. Pronóstico

El desarrollo FRA en el paciente se asocia con una importante morbi-mortalidad.¹⁰⁵

A corto plazo:

Son similares a los ya mencionados en cualquier paciente con FRA: alteraciones equilibrio hidroelectrolítico, uremia, aumento en el número concomitante de infecciones, etc...

El más importante de todos ellos por la alta morbimortalidad que asocia es la sobrecarga de volumen. Tal y como demostraron *Xu J y cols* en un estudio retrospectivo realizado en 2015, la sobrecarga de volumen se asociaba con una mayor mortalidad a los 90 días. En esta misma línea, otro estudio multicéntrico prospectivo demostró que pacientes críticos que iniciaban TRS con una sobrecarga de volumen (>3 litros) se asociaba a mayor tasa de mortalidad.¹⁴⁴

Por estos motivos, uno de los principales problemas en el paciente crítico es el manejo de volumen. De ahí la importancia en el inicio de TRS precoz cuando no responde de forma adecuada o suficiente a tratamiento diurético.

Estos efectos son los tradicionalmente estudiados, pero como se comentó previamente, cada vez se tiende a considerar el FRA como una enfermedad sistémica. Cabe destacar por ello otros desenlaces desfavorables a corto plazo, como son:

- *Infecciones*: Se ha descrito un aumento en el número de infecciones y de sepsis en los pacientes críticos con FRA. La asociación entre infección y FRA no está del todo clara, por un lado, parece la infección es consecuencia de la alteración del sistema inmune que produce el propio episodio de FRA, y por otro la sepsis aumenta riesgo de FRA. En el estudio NEFROINT un 25,9% de los pacientes desarrolló sepsis tras episodio de FRA. Comparada con los pacientes que tuvieron sepsis sin FRA se demostró un aumento de necesidad de TRS (23 vs 3% $p > 0,001$) y en la mortalidad intrahospitalaria (38 vs 16 % $p < 0,001$).¹⁴⁵

- Aumento riesgo de nuevos episodios de FRA. Descrito en algunos estudios hasta en un 30% de los casos.
- Aumento del número de reingresos hospitalario
- Aumento de la duración de estancia hospitalaria
- Mortalidad Intrahospitalaria: Las cifras de mortalidad en UCI varían del 28 al 90%.¹⁴¹ Esta estadística no ha mejorado en los últimos 50 años, debido entre otras razones al aumento de edad y comorbilidad de los pacientes. Algunos estudios apuntan a un leve descenso en las tasas de mortalidad en los últimos años. Entre los factores predictivos de mortalidad en los pacientes críticos con FRA se encuentran algunos de los siguientes:¹⁰⁵ edad avanzada, score SAPS II, necesidad ventilación mecánica, uso drogas vasoactivas, etc...
- Necesidad TRS intrahospitalaria

Son muchos los estudios que han demostrado la asociación directa entre FRA y estos últimos desenlaces mencionados (duración, mortalidad y necesidad TRS intrahospitalaria).¹⁴⁶⁻¹⁴⁷

-En el estudio *NEFROINT* desarrollado en 10 UCIs en Italia (601 pacientes), se diagnosticaron un 42,7% de pacientes con FRA según sistema RIFLE. Las cifras de mortalidad, duración de estancia hospitalaria y necesidad de TRS comparada con los que no desarrollaron FRA fueron: 28,8% vs 8,1%, 7 días vs 3 días y 12% respectivamente.¹⁴⁵

-En el estudio *PICARD* se objetivaron cifras similares de mortalidad en UCI (32%) y algo superiores en la estancia hospitalaria (media de 25 días) entre los pacientes con FRA.¹⁴⁸

-Cifras algo superiores fueron las publicadas por *Uchino y cols* en su estudio en 54 UCIs de 23 países (29.269 pacientes). Se diagnosticó FRA en un 5,7%, utilizando los siguientes criterios: diuresis <200 ml/12 horas y Urea en sangre > 84 mg/dl. Entre los pacientes con FRA se observó: mortalidad global del 60,3% (52% en UCI, 8% al alta hospitalaria), duración de estancia en UCI de 10 días (5-22), duración de estancia hospitalaria 22 días (11-14) y un 13,5% de los pacientes precisó TRS. Este estudio cobra importancia por el elevado número de pacientes evaluados, pero hay que considerar que sus criterios para el diagnóstico de FRA difieren de los previamente mencionados y selecciona de entrada pacientes de mayor gravedad.⁹¹

-En el estudio realizado en la Comunidad de Madrid La necesidad de TRS mayor que en los enfermos en no UCI en una relación 4:1 vs paciente no crítico. Se demostró un aumento paralelo en la mortalidad.⁷⁶

A largo Plazo

Los principales efectos a largo plazo son: desarrollo ERC, necesidad TRS y mortalidad tras el alta hospitalaria. Otros efectos a largo plazo descritos asociados con FRA son: eventos cardiovasculares y cerebrales y empeoramiento en la calidad de vida.^{107,147}

-Desarrollo ERC: Tal y como se mencionaba en el capítulo previo son muy pocos los estudios que realizan un seguimiento del paciente con FRA a largo plazo, y menos de los pacientes críticos. Por este motivo resulta muy difícil encontrar datos fiables en la literatura. Además, el concepto de recuperación de la función renal en el paciente crítico es confuso. Algunos autores consideran recuperación si el paciente vuelve a recuperar el mismo valor de Fg previo al FRA, y otros consideran recuperación simplemente la no dependencia de TRS. De ahí la ambigüedad en los resultados. Podría decirse que la necesidad de TRS sería el dato más objetivo, ya que el valor del Fg depende de la Crs, con las limitaciones ya mencionadas previamente que implica su utilización.

Las cifras del desarrollo de ERC también son muy variables entre los distintos estudios, debido a las diferencias en su diseño y las poblaciones estudiadas. En el *estudio NEFROINT* entre los pacientes con FRA: Un 60% tuvo una recuperación completa de la función renal, un 13,5% parcial, y un 30% no la había recuperado en el momento del alta o de la muerte.¹⁴⁵ Otro estudio desarrollado en Japón estima que 1 de cada 8 adultos desarrolló ERC tras episodio de FRA. Actualmente en el paciente crítico se describen cifras en torno al 30% de desarrollo de ERC tras FRA.¹¹³ Como se puede observar las cifras son muy variables, en general se estima que la prevalencia de desarrollo de ERC sin necesidad de diálisis posterior al FRA es mucho más elevada que la ERC dependiente de diálisis. Las cifras de pacientes que necesitaron TRS al alta varían según los estudios desde un 5,4% hasta un 33%.¹²⁴ En cuanto a la existencia de ERC previo al ingreso, diversos estudios observacionales la cifran en un 0,9-6-8%.

- Mortalidad tras el alta hospitalaria: En la extensión de un estudio realizado inicialmente para evaluar los distintos pronósticos según distintas pautas de TRS, se demostró, que los pacientes con FRA tenía un aumento del riesgo de mortalidad durante los 3,5 años siguientes tras el alta. El riesgo era más elevado entre los que dependían de TRS al alta.

Los principales factores del episodio de FRA que predisponen a mal pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, se recogen en la tabla 12.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Tabla 12. Factores mal pronóstico de FRA en el paciente crítico

Factores mal pronóstico de FRA en el paciente crítico	
-	ERC previa
-	Edad > 65 años
-	Diabetes Mellitus
-	Gravedad de enfermedades concomitantes
-	Pacientes sometidos a cirugía mayor (cardíaca, vascular...)
-	Otras comorbilidades
-	Uso de nefrotóxicos (contraste yodado, antibióticos...)
-	Factores de la resucitación: Volumen empleado, Uso de líquidos como el hidroetil sátrach (HES)..

2.8. Costes económicos

Los costes asociados al FRA son muy elevados tanto por sus efectos a corto y a largo plazo previamente descritos. Intentar determinar los costes asociados al mismo es casi una tarea imposible. En primer lugar, por la falta de consenso de la propia definición de FRA y en segundo lugar porque en el paciente en UCI el FRA suele producirse en el contexto de fallo multiorgánico (FMO), con cual es difícil cuales son los costes propios del FRA.

Con todo lo comentado previamente es fácil deducir que el FRA se asocia a mayor coste, al asociarse a mayor mortalidad, estancia hospitalaria, etc..

Independientemente del gasto generado durante el ingreso no hay que olvidar que los efectos a largo plazo que acarrea (reingreso hospitalario, mortalidad a largo plazo, desarrollo ERC, etc...) también va asociado con el aumento de consumo de recursos sanitarios.^{84,}

2.9. Sistemas pronósticos en el paciente crítico

Los sistemas pronósticos se basan en la identificación de una serie de factores individuales (edad, sexo, etc...) y otros datos analíticos y clínicos que pueden influir en la evolución del paciente. Mediante análisis de regresión logística se determina que factores tiene mayor relevancia a la hora de predecir gravedad. Estos sistemas permiten estratificar al paciente según su nivel de gravedad, en función de la puntuación que obtengan (Score) o estimando su probabilidad de muerte.

Existen muchos sistemas pronósticos empleados en pacientes en pacientes críticos que han sido ampliamente validados en numerosos estudios.¹⁵²

El primero de ellos fue elaborado en 1974, desde entonces han surgido muchos otros, pero destacan en importancia los siguientes:

- APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): Descrito por primera vez en 1981¹⁵³. Posteriormente surgieron otras dos versiones del mismo.¹⁵⁴ De las tres la más utilizada en pacientes críticos es el APACHE II, pese a que ha demostrado que el APACHE II presenta un mejor ajuste entre puntuación obtenida y evolución del paciente. Los componentes de este score son tres: situación fisiológica actual (*Acute Physiology Score*), edad (*age*) y comorbilidad (*chronic health evaluation*).
- SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*): Surge en 1984.¹⁵⁵ Al igual que del score previo, surgen otras dos versiones posteriores. De las tres la más ampliamente utilizada es el SAPS II por su facilidad de cálculo y eficacia en la estimación pronóstica del paciente con FRA validada en numerosos estudios en el paciente crítico. Las categorías que recoge se agrupan en 4 áreas: edad, comorbilidad, variables clínicas al ingreso y motivo de ingreso (tabla 13). Se calcula sumando las puntuaciones obtenidas en cada área. Permite estimar la probabilidad de muerte en un paciente.
- MPM (Mortality Probability Models) y MPM II: Surgidas en 1985 y 1993¹⁵⁶ con el objetivo de desarrollar y validar un sistema para estimar la probabilidad de muerte en pacientes en UCI y que además sirviera de utilidad para comparar la calidad entre las distintas UCIs y dentro de una misma UCI. Las variables son categóricas y se miden al ingreso y a las 24 horas. Su inconveniente es que no valora el fallo multiorgánico ni su severidad.

Tabla 13. Score SAPS II

Variables recogidas en el SAPS II	
-	Edad
-	Frecuencia cardiaca (lpm)
-	Presión sistólica (mm Hg)
-	Temperatura (°C)
-	PaO ₂ * / FiO ₂ ** (mm Hg)
-	Volumen de orina(l/d)
-	Urea sérica(g/l) o BUN*** (mg/dl)
-	Leucocitos (10 ³ /mm ³)
-	K sérico (mEq/L)
-	Na sérico (mEq/L)
-	Bicarbonato sérico (mEq/l)
-	Bilirrubina (mg/dl)
-	Puntuación de la Escala Glasgow
-	Enfermedades crónicas previas
-	Tipo de ingreso (médico o quirúrgico)

*Pa O₂: Presión arterial de oxígeno.

**Fi O₂ : Fracción inspirada de oxígeno.

***BUN: Nitrógeno ureico en sangre

Posteriormente surgieron nuevos modelos pronósticos de nueva generación (SAPS II, APACHE IV.MPM III) que ya han sido validados en muestras grandes de pacientes críticos.

A pesar de la utilidad de estos modelos también tiene sus inconvenientes:

- En ocasiones la recogida de datos implica en gran dificultad.
- Todas ellas intentan predecir el riesgo global de mortalidad, pero no hacen una valoración exhaustiva del fallo de órganos.
- La medición de las variables se suele realizar en las primeras 24 horas, no permitiendo realizar un seguimiento evolutivo del paciente.
- Un aspecto importante es que en su elaboración todas excluyen diversas poblaciones de pacientes (grandes quemados, post-operados de cirugía cardiaca, pacientes ingresados en la unidad coronaria...)

Con el objetivo de suplir las carencias de estos sistemas, posteriormente surgen otros, cuya principal finalidad es valorar también el fallo multiorgánico.

Los principales a destacar son:

MODS (Multiple Organ Dysfunction Score): Surge en 1995¹⁵⁷ con el objetivo de valorar el fallo multiorgánico y su relación con la mortalidad. Recoge 6 variable de distintos órganos asignándoles una puntuación de 0 a 4. Su medición es fácil de realizar y puede medirse en distintos momentos de la evolución del paciente valorando así la evolución del fallo.

SOFA (Sepsis Organic Failure Assesment): Descrito en 1994.¹⁵⁸ Se desarrolló inicialmente para calcular la morbimortalidad del paciente crítico con sepsis, pero puede aplicarse también a otro tipo de paciente ingresado en UCI. Evalúa el nivel de deterioro se seis sistemas y no incluye, a diferencia de algunos previamente descritos, ni la edad ni la comorbilidad previa. La puntuación asignada a cada variable se recoge en la tabla 13. Su valor total puede oscilar por tanto entre 0 y 24 puntos.

Tabla 13. Escala de valoración SOFA (Sepsis related Organ Failure Assesment)

Variable	Parámetro	0	1	2	3	4
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂ *	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (con soporte respiratorio)	< 100 (con soporte respiratorio)
Coagulación	Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	≥150	<150	<100	<50	< 20
Hepático	Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Cardiovascular	Hipotensión	TAM **>70	TAM<70 mmHg o PAS <100	Dopamina ≤ 5 ug/kg/min o Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina > 5-15 o Noradrenalina ≤ 0,1 o Adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
Sistema nervioso central	Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal	Cr (mg/dl) o Volumen de orina	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día de diuresis	> 5,0 o < 200 ml/día de diuresis

* FiO₂: Fracción inspirada O₂

**TAM: Tensión arterial media

Sistema específicos de FRA

A parte de los sistemas pronósticos del paciente crítico, existen también estimadores pronósticos específicos del FRA.

Desde los años 80 se han desarrollado más de veinte con características muy heterogéneas. Cabe destacar el ISI (*Indice de Severidad Individual*)¹⁵⁹ que fue el primer específico de FRA que cumple todas las características que han de tener los sistemas pronósticos. Ha sido validado en distintas publicaciones.²⁵

Otro índice específico que también han demostrado una buena capacidad de predicción entre mortalidad y FRA es por ejemplo el modelo de la *Cleveland Clinic Foundation*.¹⁶⁰

3. FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE QUEMADO

3.1. Introducción

Cerca de 45.000 personas ingresan anualmente por quemadura en unidades de críticos en todo el mundo. Un 40% de ellas con superficie total de la quemadura (STQ) >10%. Las lesiones por quemadura se asocian a numerosas complicaciones que se traducen en un aumento de la estancia hospitalaria y costes en los recursos sanitarios.

Una de las complicaciones más frecuente asociadas es el FRA. Su importancia radica en la gran morbi-mortalidad que asocia. Aunque es bien conocida su relación con el aumento de mortalidad, la mayoría de los estudios incluyen número pequeño de pacientes. Por este motivo resulta complicado extrapolar los resultados a la población general de quemados.

El manejo de este tipo de pacientes ha mejorado mucho en los últimos años, con la consiguiente reducción de la mortalidad. Sin embargo, las cifras de diagnóstico de FRA en estos pacientes continúan siendo muy elevadas.¹⁶¹⁻¹⁶³

3.2. Definición

La definición de FRA en el paciente quemado ha ido evolucionando mucho a lo largo de los años, según han ido surgiendo las distintas clasificaciones funcionales ya comentadas previamente.¹⁰

Un claro ejemplo de la heterogenicidad existente en los estudios de pacientes quemados se describe en el artículo publicado por *Brusselsaers et al* en el año 2010.¹⁶⁴ Estos autores realizaron una revisión sistemática de los 57 estudios realizados desde año 1960 relacionados con la epidemiología y pronóstico de pacientes con quemadura grave. El número total de pacientes incluidos fue de 34.868 de los cuales 1969 se diagnosticaron de FRA. En dicha revisión se encontraron un total de 23 definiciones diferentes de FRA con distintos criterios diagnósticos. En 6 estudios ni siquiera se indicaba el criterio diagnóstico exacto utilizado.

En la población de pacientes quemados críticos de las tres clasificaciones funcionales, previamente comentadas, han sido utilizadas y validadas el sistema RIFLE y el AKIN. Ambas han mostrado una buena correlación entre el grado de severidad de FRA diagnosticado por estas clasificaciones guarda una buena correlación con la mortalidad y el desarrollo de desenlaces desfavorables. La última en desarrollarse (clasificación KDIGO) todavía no está validada en pacientes quemados.¹⁶⁰⁻¹⁶⁴

El estudio con mayor número de pacientes realizado en paciente quemado aplicando criterios RIFLE y AKIN fue el publicado por Stewart y cols.¹⁶⁶ En él demuestran cifras de incidencia de FRA en torno al 25%, similares a la de estudios previos aplicando los mismos *scores* pronósticos de FRA.

3.3. Epidemiología

Las cifras de incidencia, lo mismo que ocurría con el FRA en la población general y en paciente crítico, son muy difíciles de determinar dado que del criterio diagnóstico de FRA utilizado en el estudio. Los trabajos realizados en el paciente quemado tienen una complicación adicional, dado que los criterios de inclusión en cuanto a la proporción de STQ, difieren en los diferentes trabajos publicados.¹⁶⁷

Previo al uso de las clasificaciones funcionales se estimaba la incidencia del FRA severo en un 0,5-30% de los pacientes quemados, con una mortalidad asociada mayor al 80%. Sin embargo, hay que destacar que la mayoría de esos trabajos consideraba FRA severo aquel que necesitaba inicio de TRS. Por tanto, el pronóstico de formas más leves de FRA se desconocía.¹⁶⁴

En la actualidad las cifras de incidencia oscilan en torno a 2-al 60% dependiendo de los criterios utilizados en el estudio. Cuando se diferencian en función de la proporción de la STQ, la incidencia se sitúa cerca del 70% cuando la STQ es superior al 30% y en torno al 20% cuando la STQ es menor al 30%.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ En general las cifras de incidencia son menores a las del paciente crítico no quemado debido, entre otros factores, a una menor edad media de la población quemada.

Lo primero que hay que destacar cuando se aborda el tema del FRA en el paciente quemado es que existen muy pocos trabajos epidemiológicos publicados con una población de estudio grande. En nuestro conocimiento, el de mayor tamaño muestral realizado hasta el momento es el publicado *Clemens y cols*¹⁶⁸ en el que se incluyeron 830 pacientes. Su objetivo fue analizar la relación entre FRA y síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) no abordaron la epidemiología del FRA ni sus consecuencias.

3.4. Etiopatogenia

En el paciente quemado tradicionalmente se han distinguido dos tipos de FRA, en función de su momento de diagnóstico, atendiendo a factores etiopatogénicos (figura 5). Se puede diferenciar de este modo dos grupos:^{169,170}

FRA precoz

Considerado así el que se diagnostica de una forma precoz tras la quemadura. Los intervalos de tiempo en los cuales debe ser diagnosticado el FRA para ser considerado precoz, varían según el estudio publicado, suele oscilar entre 0 y 3 días. Los primeros trabajos consideraban precoz al que ocurría en los primeros 5 días.¹⁶³ Otros autores ampliaban el periodo de su diagnóstico otros hasta la primera semana. Y en la literatura actual, los últimos trabajos consideran precoz el que se diagnostica el primer día de ingreso.^{169,170}

Este tipo de FRA está relacionado sobre todo con factores como hipovolemia intravascular, bajo gasto cardiaco y vasoconstricción sistémica durante el periodo considerado de resucitación. En la patogénesis en este periodo se ha demostrado que juega un papel importante en la elevación de catecolaminas, angiotensina, aldosterona y vasopresina. Según algunos autores este tipo de FRA ha disminuido su incidencia debido a la mejor resucitación que se realiza hoy en día.

El mecanismo por el cual se produciría el daño renal se debe principalmente a la pérdida de fluido ocasionado por la quemadura, que a su vez, origina una disminución de líquido en espacio intravascular y la consiguiente disminución del gasto cardiaco. Esto produciría un daño isquémico renal que a su vez daría lugar a la producción de radicales libres de oxígeno que causarían daño tubular. La obstrucción tubular provocada por cilindros celulares liberados, originaría una disminución del FG. Por estos motivos, la STQ se reconoce como un factor independiente de FRA.¹⁷¹

Durante muchos años se creía que este tipo de FRA se debía únicamente a una resucitación deficitaria debido a menor administración de fluidos. Hoy en día algunos autores defienden que no sólo depende de la cantidad de fluidos administrados, sino que también influyen otros factores como es grado de shock después de la quemadura.¹⁶¹

Sobre la resucitación existe cierta controversia, aunque la mayoría de trabajos inciden en la importancia del inicio precoz de la misma, muchos otros demuestran el volumen administrado también juega un papel importante. Algunos autores defienden que la administración de un volumen importante de líquidos durante la resucitación podría contribuir a hipertensión intra-abdominal y el consiguiente síndrome compartimental. Su desarrollo contribuiría al mal pronóstico a corto plazo, aumentando el riesgo de neumonía, SDRA y mortalidad.^{172,173}

FRA tardío

En este grupo se incluirían los FRA que se diagnostican a partir de 5º- 7ª día de ingreso, para algunos autores desde el 4. La patogénesis en este tipo, es algo más compleja y en él influirían otro tipo de factores como la sepsis, fallo multiorgánico (FMO). Se asocia con más frecuencia a pacientes con VM¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

Existe algún trabajo publicado que distingue también la aparición de FRA precoz, limitándolo a las primeras 24 horas y tardío el que aparece después.¹⁷⁴

Todas las medidas preventivas para evitar el FRA van encaminadas, por tanto, a realizar una resucitación adecuada en el momento del ingreso y un diagnóstico lo más precoz posible de la sepsis.

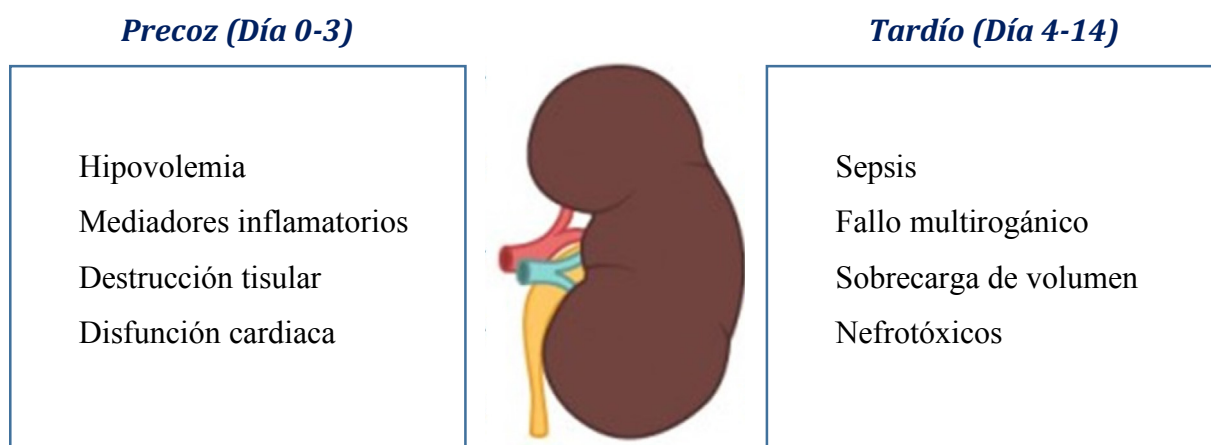


Figura 5. Etiología de FRA precoz y tardío en el paciente quemado.

Adaptada del artículo de Clark y cols¹⁶¹

3.5. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos utilizados en el diagnóstico de FRA en pacientes quemados son tres: analítico (uso de Crs), diuresis o necesidad de TRS.^{164,167}

La mayoría de estudio utiliza el criterio analítico, una minoría la diuresis.¹⁶⁴ Uno de los principales problemas en el uso de Crs sérica como marcador de la función renal es que tiene a sobre o infraestimar el diagnóstico real de FRA. Esto es debido por un lado a que el daño muscular provocado por la quemadura puede provocar una elevación de Crs, sin que se esté alterada la función renal. Esto puede dar lugar a infraestimar el diagnóstico basado en incrementos graduales de Cr. Por otro lado, el volumen de resucitación que reciben los pacientes puede dar lugar a una disminución relativa de la Crs. Pese a todo ello, el uso de la Cr sérica continúa siendo a día de hoy el gold standard en el diagnóstico de FRA. Hoy en día se encuentran en investigación numerosos biomarcadores para el

diagnóstico precoz de alteración de la función renal pero no están disponibles en la práctica clínica habitua.^{40,53,56,126}

3.6. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo FRA del paciente quemado son descritos en varios estudios son: edad, el % de STQ, sepsis y FMO.^{161,175} En una revisión sistemática realizada en 2010 de 18 trabajos de FRA en población quemada utilizando el sistema *RIFLE*,¹⁷⁶ identificaron además estos otros factores de riesgo tal y como se recogen en la tabla 14. No se identificaron como factores de riesgo: sexo, quemadura química o eléctrica, índice masa corporal, diuresis ,tensión arterial media e índice masa corporal (IMC). También se han descrito distintos factores de riesgo para FRA precoz (STQ, hipotensión, fallo respiratorio) que para el tardío (sepsis).

3.7. Pronóstico del paciente quemado crítico

Prononóstico del FRA

Los factores que parecen contribuir a la severidad del FRA son: edad, sexo femenino, STQ, quemadura profunda (QP), fallo respiratorio, IMC elevado, agua corporal total elevado, niveles de proteína y/o albúmina disminuido e hipotensión. El sexo femenino y la TA parecen ser de todos ellos los menos importantes. Varios trabajos coinciden en los mismos factores pronósticos, salvo en el de IMC que sólo es defendido por algunos autores.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹

Tabla 14. Factores riesgo FRA en paciente quemado.

✓	Edad
✓	Superficie total quemadura
✓	Sepsis
✓	Fallo multiorgánico
✓	Mecanismo quemadura (llama)
✓	SOFA score
✓	Inhalación
✓	Score pronóstico ABSI (<i>Abbreviated burn severity index</i>)....

FRA como factor de mal pronóstico en paciente quemado

El diagnóstico del FRA en el paciente quemado es un factor de mal pronóstico reconocido en muchos trabajos realizados. Por un lado, es un factor reconocido en el aumento de mortalidad en pacientes quemados y por otro se asocia a otros desenlaces desfavorables como son: desarrollo ERC o necesidad TRS a largo plazo.^{161,164,179-182}

- **Mortalidad:** Son numerosos los estudios que han estimado que un aumento en las cifras de mortalidad asociadas al desarrollo de FRA en el paciente quemado. Durante años las cifras de mortalidad en pacientes con FRA se mantuvieron muy elevadas cercanas al 80%, debido en parte a que la fisiopatología del FRA en el paciente quemado se desconocía. La primera revisión, publicada en la literatura, realizada en pacientes quemados data de 1956. En dicho se incluyeron 49 pacientes quemados con FRA de los cuales todos fallecieron. En general, las cifras de mortalidad asociadas al FRA en el paciente quemado han ido disminuyendo progresivamente en los últimos años desde un 80-100% en los años 60, hasta un 21-35% aproximadamente en la actualidad. Aunque en algunos trabajos se describen cifras de mortalidad en pacientes con FRA superiores al 50%. Como se comentó previamente, este rango de cifras tan amplio se debe a la disparidad en los criterios de inclusión de los diferentes estudios. Varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre FRA y mortalidad con cifras en torno al 45%, en comparación con aquellos pacientes sin FRA (7%). Esta diferencia se incrementa todavía más en función de la severidad del FRA (categorizado por RIFLE y AKIN, hasta el momento) y cuando es necesario el inicio de TRS en pacientes con FRA, es esos casos se eleva la mortalidad hasta cerca del 60%.^{161,164}

Las cifras de mortalidad reportadas también dependen del momento de instauración de FRA. Tradicionalmente se creía que el de instauración precoz tenía mejor pronóstico que el de instauración tardía, pero otros trabajos posteriores han demostrado lo contrario.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

El desarrollo de FRA en el paciente quemado también se relaciona con la mortalidad a largo plazo (1 año tras la quemadura). Son pocos los trabajos que estudian esta variable, pero los que lo hacen objetivan cifras de mortalidad al año cercanas 36% (elevándose hasta el 60% si la STQ>20%) vs 3 % en los pacientes son FRA.¹⁷⁴ Estas cifras varían de las publicadas en los pacientes críticos en general (23,7%-50,4%) y en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

-Aumento de estancia hospitalaria y los costes asociados a la misma. Muchos trabajos lo habían demostrado ya en el paciente crítico en general ⁸⁷ o el postoperado, ^{180,181} pero *Thalji y cols* fueron los primeros en demostrarlo en la población de quemados. ¹⁷⁴

- Reingreso hospitalario: La tasa de readmisión a los 30 días también se encuentra elevada en paciente quemados con FRA hasta el un 30% vs 11,5% en los pacientes que no desarrollan FRA.

-Necesidad de TRS en el hospital: En cuanto a la necesidad de TRS, las cifras de incidencia publicadas varían en torno a un 0,7- 14,6% según los criterios utilizados para el diagnóstico de FRA y su momento diagnóstico. Al igual, que lo mencionado para la mortalidad, tradicionalmente se consideraba el de parición precoz como de mejor evolución y menor necesidad de TRS pero estudios posteriores han demostrado lo contrario. ^{169,170}

-Desarrollo ERC: Parámetro poco estudiado en general en el paciente quemado. Las cifras descritas de necesidad de TRS a largo plazo han sido bajas. Seis estudios epidemiológicos realizados en el paciente quemado no encontraron ningún paciente que necesitara TRS a largo plazo, aunque un pequeño porcentaje si la requirió durante los seis meses posteriores al alta. La mayoría de estudios no realiza un seguimiento a largo plazo del paciente, por eso es difícil conocer las cifras reales de ERC tras el alta hospitalaria.

En general se estima que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de ERC respecto al paciente crítico en general. Este riesgo aumenta en pacientes con ERC previa. ^{161,182}

Pronóstico general del paciente quemado crítico

Los principales factores reconocidos para la predicción de mortalidad son: edad, STQ y presencia de inhalación. ^{161,183,184} La importancia de cada uno para predecir mortalidad depende del score pronóstico utilizado.

Los *scores* más frecuentemente utilizados son ABSI (Abbreviated burn severity index), Ryan, BOBI (Belgian Outcome of burn injury) y el Baux score revisado.

Otros *scores* utilizados en los pacientes críticos en general incluyen variables fisiológicas que no se incluyen en los scores utilizados en la población de quemados. Estos scores son: SOFA, APACHE II Y III y SAPS II, todos han demostrado su asociación con la predicción de mortalidad, pero han sido utilizados en poco en estudios con quemados. Sin embargo, en el estudio realizado por *Pantent O y cols*, ¹⁸⁵ en el se compara el SAPS II

con scores específicos del paciente quemado (Ryan, ABSI, BOBI y Baux Score) demuestran que es capaz de predecir mortalidad de la misma manera que los scores específicos. A diferencia de los pacientes críticos habituales, el paciente quemado se caracteriza por ser más joven y con menos comorbilidad. De forma que cifras elevadas de SAPS II son a expensas de factores de estabilidad hemodinámica tras el ingreso.

En resumen, podría decirse que, hoy en día, el desarrollo de FRA en el paciente quemado continúa siendo problema mundial de elevada incidencia. Implica una importante morbi-mortalidad asociada, así como el consumo de un importante gasto sanitario. Por ello, todos los esfuerzos deben ir encaminados en la búsqueda de herramientas que permitan su diagnóstico de la forma más precoz posible.

III. JUSTIFICACIÓN

Las quemaduras constituyen un problema de salud pública a nivel mundial que ha ido aumentando en los últimos años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las quemaduras ocasionan alrededor de 265.00 muertes al año.¹⁸⁶ Aunque la incidencia en países desarrollados ha ido disminuyendo en los últimos años aún continúa siendo muy elevada. En el año 1997 se estimaba que 300 de cada 100.00 habitantes sufren quemaduras y 14 requieren ingreso.¹⁸⁷ En torno al año 2000 el requerimiento de ingreso aumenta a 27 de cada 100.00 habitantes. Según el registro americano, *National Burn Repository*¹⁸⁸ que evaluó 156.969 pacientes quemados en 10 años (1995-2005) en 35 estados americanos, 1 de cada 3 pacientes requería atención en el hospital.

La mortalidad del paciente quemado es en torno al 5% de los pacientes que requieren hospitalización¹⁸⁹. La mortalidad ha mejorado en los últimos años gracias, entre otros factores, al mejor manejo del paciente en unidades especializadas. En nuestro centro el número de pacientes ingresados en UGQ entre al año 1992 y 2012 fue de 1635 pacientes y la mortalidad ha ido disminuyendo anualmente, desde un 22% el año 1992, hasta 5% en el año 2015.

Son múltiples los factores que influyen en el pronóstico de estos pacientes. Entre ellos destacan la extensión de la quemadura, la profundidad de la lesión, la etiología y la afectación de las vías respiratorias.¹⁶¹

El fracaso renal agudo (FRA) es una de las principales complicaciones del paciente quemado aumentando mucho su morbilidad y mortalidad. Se estima su incidencia y mortalidad en torno a un 30% y 80%, respectivamente.¹⁶¹ Desde el año 2004 ha habido varios intentos de consenso para mejorar la definición de FRA y de esta forma mejorar la sensibilidad de su diagnóstico. Los últimos criterios KDIGO³³, publicados en el año 2012, han sido validados en distintas poblaciones de pacientes (hospitalizados, críticos, pediátricos, etc).^{41,42,135,190} Sin embargo, hasta el momento, los criterios KDIGO no han sido validados en la población de pacientes quemados. Por todo ello, planteamos nuestro estudio en una muestra grande de pacientes (n=840) con la aplicación de los nuevos criterios KDIGO.¹⁶¹ Creemos que el estudio puede aportar datos epidemiológicos y pronósticos, desconocidos en gran medida en el paciente quemado, y de gran relevancia clínica. De la misma manera, no es generalmente aceptado que la asociación el FRA se asocie con desenlaces desfavorables tras ajustar para otras variables de interés. Por otro lado, muchos estudios previos ignoran la diuresis como criterio diagnóstico, y actualmente es desconocido si la exclusión de este criterio afecta a la valoración de la prevalencia y gravedad del FRA. Igualmente, algunos expertos argumentan que estadios

precoces (que reflejan una alteración mínima de la función renal), así como episodios de corta duración (i.e., un día) carecen de relevancia clínica. Finalmente, estudios previos clasifican los episodios de FRA en precoces y tardíos, de acuerdo a momentos diagnósticos definidos de forma arbitraria. En este contexto, en el presente estudio nos planteamos estudiar si el FRA se asocia de forma independiente a desenlaces desfavorables, si la diuresis como criterio diagnóstico permite identificar casos que de otra forma no serían detectados, y si episodios de baja gravedad (i.e., estadio 1) y corta duración (1 día) presentan relevancia clínica.

IV. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

- El desarrollo de FRA en pacientes quemados tiene relevancia clínica.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- El FRA se relaciona de forma independiente con desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) en pacientes quemados críticos.
- La relación del FRA con los desenlaces previos depende del criterio diagnóstico (criterio analítico *versus* criterio de diuresis), estadio de FRA, de la duración del episodio y del momento en el que se realiza el diagnóstico (precoz *versus* tardío).
- Es posible predecir el desarrollo de FRA con variables clínicas presentes en el momento del ingreso.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Demostrar el impacto clínico del diagnóstico de FRA en el paciente quemado crítico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Demostrar que el FRA se asocia de forma independiente con desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección).
- Demostrar que la asociación con los desenlaces desfavorables previos depende del criterio diagnóstico utilizado, estadio de FRA, duración y momento en que se realiza el diagnóstico.
- Definir un modelo predictivo de FRA.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad de Grandes Quemados (UGQ) del Hospital Universitario de Getafe (Madrid). Es una unidad con capacidad para 6 pacientes en habitaciones individuales con todo el equipo propio de una unidad de cuidados intensivos. La UGQ del Hospital de Getafe desde su apertura en el año 1992 es una unidad de referencia en el manejo del paciente quemado crítico, y de otras condiciones caracterizadas por pérdida cutánea extensa, como es la necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Los enfermos son tratados por un equipo multidisciplinar constituido por médicos intensivistas, cirujanos plásticos, dermatólogos y oftalmólogos, entre otros especialistas.

3. PERIODO DEL ESTUDIO

Desde 1 de Enero 1992 hasta 31 Diciembre de 2012.

4. SUJETOS DEL ESTUDIO

4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes adultos (considerados así los mayores de 16 años de edad).
- Pacientes ambos sexos.
- Causa ingreso en UGQ: Quemadura.
- Estancia en UGQ ≥ 3 días.

4.2. Criterios de Exclusión

- Edad < 16 años.
- Causas en la UGQ Quemados ocasionada por cualquier condición diferente de una quemadura tal y como pudieran ser alguna de las siguientes: postoperatorio, patologías cutáneas distintas: Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), pénfigo, etc...
- Reingreso del paciente en la Unidad: En este caso se consideró sólo el primer ingreso
- No disponer de acceso a la historia clínica del paciente.

- Ausencia de datos de interés en el estudio en la historia clínica, en un periodo de tiempo ≥ 48 horas.

Procedencia de los sujetos

En la unidad ingresan principalmente enfermos procedentes del Servicio de urgencias, pero en ocasiones también ingresan pacientes trasladados desde otros centros. En el estudio se incluyeron ambos tipos de pacientes.

5. METODOLOGIA

5.1. Protocolo del estudio

Inicialmente se revisaron los 1635 pacientes ingresados en la UGQ entre los años 1992 y 2012. Tras comprobación de los criterios de inclusión y descartar los criterios de exclusión quedaron 840 pacientes para ser incluidos en el estudio.

Se revisaron de forma retrospectiva cada una de las historias clínicas médicas, así como la hoja de enfermería donde se recogían diferentes datos necesarios para el estudio (contantes vitales, los ingresos, diuresis, balance...). Los datos se recogieron de acuerdo a un formulado diseñado para tal efecto. Posteriormente se codificaron todos los datos y se recogieron en una base de datos diseñada con el programa Microsoft Office Excel 2003.

5.2. Variables de Estudio

- Variables demográficas
 - Edad (años)
 - Sexo (hombre o mujer)
 - Raza
- Antecedentes personales
 - Hábitos tóxicos: Ninguno, fumador, bebedor, otras drogas de abuso.
 - HTA.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
 - DM.
 - Diagnóstico de ERC previa.
 - Antecedentes de insuficiencia cardiaca (IC) clase III-IV de la *New York Heart Association (NYHA)*.

- Cáncer.
- Enfermedad hepática.

▪ Variables clínicas

Recogidas desde día 0 al día 7, ambos incluidos. Se consideró día 0, el día de ingreso del paciente hasta las 8:00 del día siguiente. El resto de días (1-7) comprendían el intervalo de 24 horas, comenzando desde las 8:00 del día 1.

En los pacientes que se trasladaron desde otro centro se consideró día 0 el día de ingreso en su centro y se recogieron las variables aportadas en informe de traslado hasta la llegada a nuestro Hospital.

-Variables recogidas de la historia clínica: Se recogieron variables cualitativas (codificadas como: SI/NO) y variables cuantitativas (recogidas diariamente durante los 7 primeros días de ingreso)

- N° de historia clínica.
- Fecha Quemadura.
- Fecha Ingreso en UGQ.
- Hora Ingreso en UGQ.
- Fecha de alta en UGQ.
- Hora de alta en UGQ.
- Días de retraso entre fecha quemadura e ingreso en el hospital.
- Estancia media en UGQ(días).
- Peso*(kg).
- Frecuencia cardiaca*(l.p.m.).
- Temperatura*: medida en grados Celsius (°C).
- Mecanismo de quemadura: Se codificaron de la siguiente manera:
 - 1. Llama
 - 2. Deflagración
 - 3. Escaldadura
 - 4. Contacto
 - 5. Química
 - 6. Eléctrica
- Porcentaje de superficie total quemadura y porcentaje de quemadura profunda al ingreso.
- Ingresos(ml/hora): En las 24 horas del día registrado.

- Diuresis (ml/hora): En las 24 horas del día registrado.
- Balance hídrico (ml/hora): En las 24 horas del día registrado. Definido como la diferencia de los líquidos que recibe el paciente (sueroterapia, transfusiones sanguíneas y nutrición enteral o parenteral) y las pérdidas que presenta (diuresis, pérdida por sonda nasogástrica, sonda rectal, drenajes y pérdidas insensibles).
- Presión arterial media (PAM): Calculada con la siguiente fórmula: $PAM = PAD + 1/3(PAS - PAD)$.
- Uso de drogas vasoactivas (Noradrenalina, dopamina o dobutamina).
- Dosis de drogas vasoactivas ($\mu\text{g/kg/min}$).
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2): Concentración de O_2 que el paciente está inspirando.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Cociente entre la PaO_2 y la FiO_2 .
- Necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso. Se recogió el momento de inicio categorizado en dos subgrupos:
 - Precoz: Inicio ≤ 72 h.
 - Tardía: Inicio > 72 h.
- Nutrición parenteral durante el ingreso: Se asignó de forma arbitraria dos grupos según el inicio de la misma:
 - Precoz: ≤ 4 días.
 - Tardía: > 4 días.
- Inhalación.
- Infección.
- Necesidad TRS.
- Día de inicio TRS.
- Duración TRS.
- Técnica TRS realizada: Técnica intermitente o continua.
- Necesidad TRS al alta UGQ.
- Mortalidad: Si falleció durante su estancia en UGQ.
- Causa de muerte. Se consideraron las siguientes:
 - Hipoxemia
 - Shock
 - Fallo multiorgánico
 - Neurológica
 - Limitación esfuerzo terapéutico

- Parada cardiorrespiratoria
- Hipoxemia y shock
- Fallo multiorgánico y shock

*Estas variables sólo se recogieron en el momento del ingreso.

▪ Variables analíticas:

Se recogieron todos los parámetros analíticos (resumidos en la tabla 1) de las analíticas realizadas diariamente a las 8:00 de la mañana cada día.

Tabla 1. Variables analíticas recogidas	
Variables analíticas	
Bioquímica sérica: Cr, Urea*, Na*, K ⁺ *, HCO ₃ *	
Gasometría arterial	
Hemograma: Leucocitos*Plaquetas	
Coagulación :Actividad protrombina, INR, Tiempo de cefalina, Actividad de protrombina	

* Estas variables sólo se recogieron al ingreso para el cálculo del SAPS II.

▪ Variables Calculadas

- Cr basal estimada: Dado que la Cr basal era necesaria para diagnóstico de FRA y en la mayoría de nuestros pacientes no se disponía del dato, se calculó según las recomendaciones KDIGO con la fórmula MDRD (asumiendo un FG \geq 75 ml/min) (tabla 2).¹⁴

Tabla 2. Estimación de Cr basal

Edad	Valor de Cr estimado (mg/dl)			
	Varones raza negra	Varones otra raza	Mujeres raza negra	Mujeres otra raza
20-24	1,5	1,3	1,2	1
25-29	1,5	1,2	1,1	1
30-39	1,4	1,2	1,1	0,9
40-54	1,3	1,1	1	0,9
55-65	1,3	1,1	1	0,8
> 65	1,2	1	0,9	0,8

FG estimado = 75 ml/min= $186 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es raza negra}) = \exp(5,228 - 1,154 \times \text{Cr} - 0,203 \times \log(\text{edad}) - (0,299 \text{ si es mujer}) + 0,192 \text{ (si es raza negra)})$

- SOFA: Se calculó para valorar la disfunción de órganos. Se definió SOFA 0, el presente al ingreso. Para cada SOFA se describió disfunción de órganos por aparatos. En nuestro caso debido a los datos disponibles se calculó el SOFA: cardiovascular, hematológico, renal y respiratorio. Se consideró el SOFA total la suma de cada una de las categorías.
- SAPS II: Se realizó el cálculo en las primeras 24 horas del ingreso.

6. DEFINICIONES

- Porcentaje de la quemadura: Se valoró la extensión de la quemadura en el momento del ingreso según “la regla de los nueve” que divide la superficie corporal en múltiples de nueve. Según la profundidad se clasificaron en:

Grado I: Afecta a la epidermis.

Grado IIa: Afecta a la epidermis y a la dermis capilar.

Grado IIb: Afecta a la dermis reticular pero respeta la parte de los anejos cutáneos.

Grado III: Afecta a todo el espesor de la piel.

Grado IV: Afecta a estructuras profundas, músculos, tendones o huesos.

Se denominó quemadura profunda a los grados IIb, III y IV.

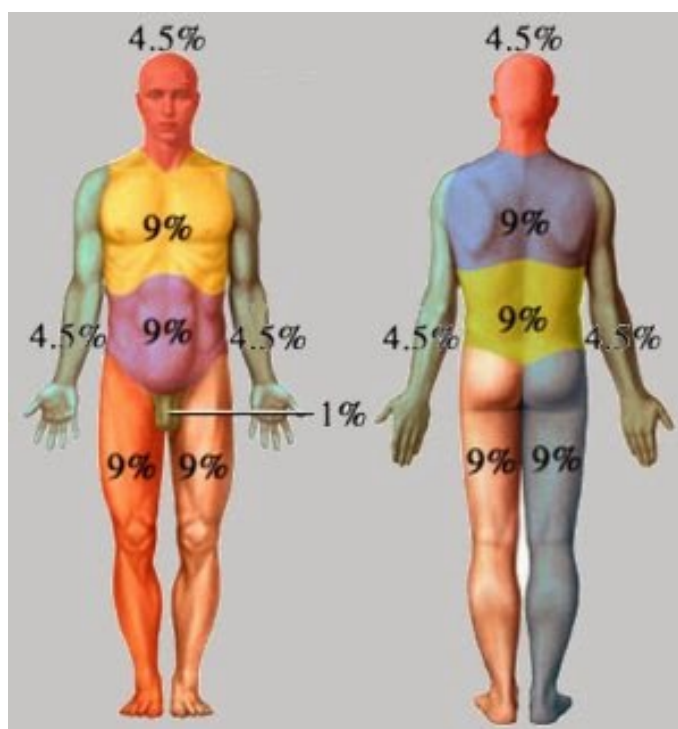


Figura 1. Regla de los 9 de Wallace.

- Ventilación Mecánica: Esta división se realizó en base a un estudio realizado por nuestro grupo en el que se demostró que la mortalidad se asociaba de forma más fuerte con la ventilación mecánica precoz (iniciada ≤ 72 h tras el ingreso) que con el diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo.¹⁹¹ La ventilación mecánica se inició si había evidencia de fallo respiratorio o hipoxemia, bajo nivel de conciencia, necesidad de sedación profunda y analgesia, compromiso de la vía aérea o quemadura circunferencial del cuello.
- Inhalación: Se consideró diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo en las siguientes circunstancias:
 - Presencia de signos de lesión de la vía aérea baja (evidencia broncoscópica de cambios inflamatorios en la vía aérea baja o secreciones carbonáceas en el aspirado traqueal).
 - Presencia de edema facial o lesión de la vía aérea alta visualizado por laringoscopia.
- Infección: Se consideró diagnóstico si el paciente recibió antibiótico y se confirmó con determinación microbiológica (hemocultivos, urocultivos, aspirado bronquial...). Se registraron todas las infecciones que presentó el paciente, el microorganismo involucrado y el tratamiento antibiótico recibido.
- FRA: se definió FRA según los criterios KDIGO (tabla 3), tanto por analítica como por diuresis:
 - FRA por criterio analítico: Se consideró diagnóstico si cumplía algunos de los siguientes criterios:
 - Elevación de Crs $\geq 0,3$ mg/dl en el plazo de 48 horas, desde día 0 hasta el 7 incluido. Se calcularon sucesivamente Δ de Cr de 24 y 48 horas. Si en alguno de los intervalos cumplían criterio se consideró FRA.
 - Elevación de Crs 1,5 veces respecto al valor de la Cr basal.
 - FRA por criterio de diuresis: Se consideró diagnóstico si el valor de diuresis era $< 0,5$ ml/kg/hora durante al menos 6 horas.

Los pacientes se clasificaron en la base de datos según el criterio que cumplían para diagnóstico de FRA:

- 1: Criterio analítico.
- 2: Criterio de diuresis.
- 3: Ambos criterios.

4: Inicio de TRS: Se consideró una categoría a parte el inicio de TRS, dado que el día de inicio de la técnica no se consideraron los datos analíticos ni de diuresis del paciente.

Para poder ser clasificado en cada una de las categorías previas el paciente tenía que tener datos analíticos y de diuresis, si no se consideró como caso perdido.

Tabla 3. Clasificación KDIGO

Estadio	Incremento de Crs	Diuresis
1	1,5-1,9 veces el valor de la Crs basal o un incremento $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/hora durante 6 horas-12 horas
2	2,0-2,9 veces el valor de la Cr basal	< 0,5 ml/kg/hora durante ≥ 12 horas
3	≥ 3 veces el valor de la Cr basal o Aumento de la Crs ≥ 4 mg/dl o Inicio de TRS o En pacientes menores de 18 años descenso del FG por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/hora durante ≥ 24 horas o Anuria durante ≥ 12 horas

- Momento diagnóstico de FRA: Se clasificaron los pacientes según el momento del diagnóstico del FRA considerándose 3 categorías:
 - FRA diagnosticado día 0.
 - FRA diagnosticado entre día 1-3.
 - FRA diagnosticado en día > 3.

En el momento en el que un paciente se diagnosticaba de FRA en un periodo determinado, ya no era evaluado en el siguiente periodo.

- Estadio diagnóstico de FRA: De acuerdo a criterios KDIGO, se consideró el estadio en el momento del diagnóstico.
 - Estadio diagnóstico analítico: Se consideraron los 3 estadios definidos por KDIGO.
 - Estadio diagnóstico por diuresis: Se consideraron igualmente los estadios definidos por KDIGO. Excepto el día 0 en el que, al no disponer de diuresis de 24 horas, se clasificaron los pacientes sólo en dos estadios:

Estadio 1: Si diuresis fue menor a 0,5 ml/h durante 6-12 horas.

Estadio 2: Si diuresis fue menor a 0,5 ml/h en ≥ 12 horas.

Si la duración del día 0 fue inferior a 6 horas se consideró como dato perdido.

- Consideraciones que se tuvieron en cuenta:
 - Si el paciente cumplía criterios analíticos y de diuresis, se le asignó el peor estadio de ambos.
 - Si el paciente cumplía diagnóstico por indicación de TRS se le asignó directamente estadio 3.
- Estadio evolutivo FRA: Se consideró el estadi máximo alcanzado durante los primeros 7 días. En el caso de que el paciente precisara TRS antes del día 7, se le asignó estadio 3.
- Duración del FRA: Se consideró duración del episodio de FRA, desde el día del diagnóstico hasta el primer día que ya no cumplía criterios ni analíticos ni de diuresis. Se agruparon en 3 categorías:
 - Duración: 1 día.
 - Duración: 2 días.
 - Duración: ≥ 3 días.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1. Variables

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa” IBM SPSS Statistics 21.0”. Los tipos de variables estudiadas fueron: Variables cualitativas, cuantitativas, cuantitativas recodificadas y transformadas.

7.2. Estrategia del estudio

La estrategia del estudio fue realizar, en primer lugar, un estudio descriptivo de la muestra seguido de un análisis univariante y otro multivariante para controlar el efecto de los posibles factores de confusión comprendidos entre las variables de estudio.

Finalmente se utilizó un modelo predictivo para el estudio de los factores predictivos de los principales desenlaces.

7.3. Distribución de las variables

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, siendo la hipótesis nula que la variable sigue una distribución gaussiana. Cuando la prueba alcanzó un nivel de significación inferior a 0,05 se rechazó la hipótesis

nula de distribución normal y en consecuencia se utilizaron las pruebas no paramétricas para su análisis estadístico.

7.4. Estadística descriptiva de las variables del estudio

-Las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

-Tras estudio de la normalidad de las variables cuantitativas, en nuestro estudio ninguna seguía una distribución normal, por lo que se expresaron como mediana con sus rangos intercuartílicos.

7.5. Comparación entre variables cuantitativas (medianas) y cualitativas (proporciones)

En el análisis univariante, la comparación de dos **variables cuantitativas** se realizó mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Las **variables cualitativas** se compararon mediante el test exacto de Fisher o Chi cuadrado.

7.6. Asociación de variables (univariante y multivariante)

La asociación univariante de las variables de interés (e.g., diagnóstico de FRA) con los principales desenlaces (variables categóricas: mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) se analizó mediante el **test de la Chi Cuadrado**, que permite calcular el valor de p para comparar los diferentes grupos, así como el riesgo (odds ratio, IC 95%).

Para valorar la asociación entre FRA (como diagnóstico categórico, o las diferentes categorías de FRA: criterio diagnóstico, estadio, duración, momento diagnóstico) y desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) se realizó un análisis multivariante de regresión logística para encontrar un **modelo estimativo** (no predictivo) que permita concluir sobre **la estimación de la asociación** entre la variable independiente de interés y la variable dependiente (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección). La pregunta siempre es, por ejemplo, ¿se asocia el estadio de FRA con la mortalidad, tras ajustar para otras variables?

Para contestar a esta pregunta se diseña una estrategia de modelización que, partiendo de un modelo máximo, elimina de forma secuencial las variables que no son de confusión de acuerdo con el valor de p, buscando finalmente si la variable de interés (es este caso, el estadio de FRA) se asocia de forma significativa con la variable dependiente (la mortalidad).

Se siguió una estrategia *backward*, según la cual, partiendo del modelo máximo, se van eliminando variables que no modifican la OR entre la variable de interés y la variable

dependiente en $>10\%$ (es decir, no son variable de confusión). Si en el proceso manual (no automático) de eliminación de variables, se llega a una variable que cambia la mencionada $OR > 10\%$, se finaliza el proceso. Se busca si en ese modelo final permanece la variable de interés como asociada de forma significativa con la variable dependiente (e.g., la mortalidad).

El modelo máximo incluye las variables que en el análisis univariante demuestran asociación con la variable dependiente ($p < 0,01$), así como aquellas que se consideraron de interés clínico. Se estudió la colinealidad y la interacción. Se respetó la norma de introducir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos.

7.7. Análisis de factores predictivos

La estrategia para diseñar un **modelo predictivo**, así como la pregunta clínica que se responde, difiere del caso de los modelos estimativos. En este caso no se intenta contestar a la pregunta *¿se asocia esta variable independiente con esta otra variable dependiente?*, sino más bien si *este conjunto de variables independientes predice esta otra variable dependiente*.

La estrategia de modelización también se inicia con un modelo máximo (cuya integración obedece a las mismas normas que en el caso de la modelización estimativa: variables que se asocian con la variable dependiente en el análisis univariante con $p < 0,01$, o que son variables de interés clínico; y un máximo de 1 variable por cada 10 eventos).

El análisis sigue una estrategia *backwards*, según la cual se eliminan las variables de forma manual (no automática) una a una, siempre que el valor de p para la relación de cada variable con la variable dependiente es $> 0,05$. El orden de eliminación viene dictado por el valor de p (primero se eliminan aquellas variables con un valor de p más elevado). El proceso finaliza cuando todas las variables que permanecen en el modelo presentan un valor de $p < 0,05$ para su asociación con la variable independiente.

Las características de los modelos predictivos fueron probadas y comparadas entre los diferentes modelos mediante el área bajo la ROC y el test de Hosmer-Lemeshow.

7.8. Modelo máximo para los análisis multivariantes

Siguiendo la norma habitual de incluir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos, en nuestro modelo se incluyeron 13 variables para el estudio de los desenlaces mortalidad e infección y 4 variables para el estudio de TRS, dado que el número de eventos (i.e., episodios de TRS) fue menor.

El modelo máximo del análisis multivariante para mortalidad e infección incluyó las

siguientes variables: 4 variables de comorbilidad (**HTA, DM, ERC, insuficiencia cardiaca**); 5 variables de la fase aguda conocidas como relacionadas en general con eventos desfavorables (**SAPS, sexo, edad, extensión de la superficie quemada profunda y inicio de ventilación mecánica precoz**); 3 variables relacionadas con disfunción de órganos (**SOFA respiratorio, cardiovascular, y hematológico o coagulación**); y finalmente la variable de interés (i.e., **FRA, criterio diagnóstico de FRA, estadio máximo del episodio de FRA, duración del episodio de FRA y momento diagnóstico**).

7.9. Otras consideraciones

Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico (variables cuantitativas) o como n y proporción (porcentaje) (variables cualitativas). La fuerza de la asociación se expresa como la odds ratio y el intervalo de confianza del 95%.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del presente estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe. La recogida y tratamiento de los datos se hizo de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 sobre protección de datos de carácter personal y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

VII. RESULTADOS

1. SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES

1.1. Selección de la muestra

i. Proceso de selección de pacientes

Del total de pacientes ingresados en la UGQ en el periodo comprendido entre 1992 y 2012 ($n=1635$). Se excluyeron en primer lugar 330 pacientes cuya causa de ingreso fue diferente a una quemadura (síndrome de Lyell, otras patologías cutáneas, postoperatorio de cirugías de diferente índole, sepsis...). Después se seleccionaron los pacientes con estancia ≥ 3 días ($n=925$). Finalmente se excluyeron 85 pacientes por falta de acceso a la historia clínica. La población diana quedó así formada por 840 pacientes, de los cuales 466 cumplían diagnóstico de FRA en los siete primeros días de ingreso en UGQ (Figura 1).

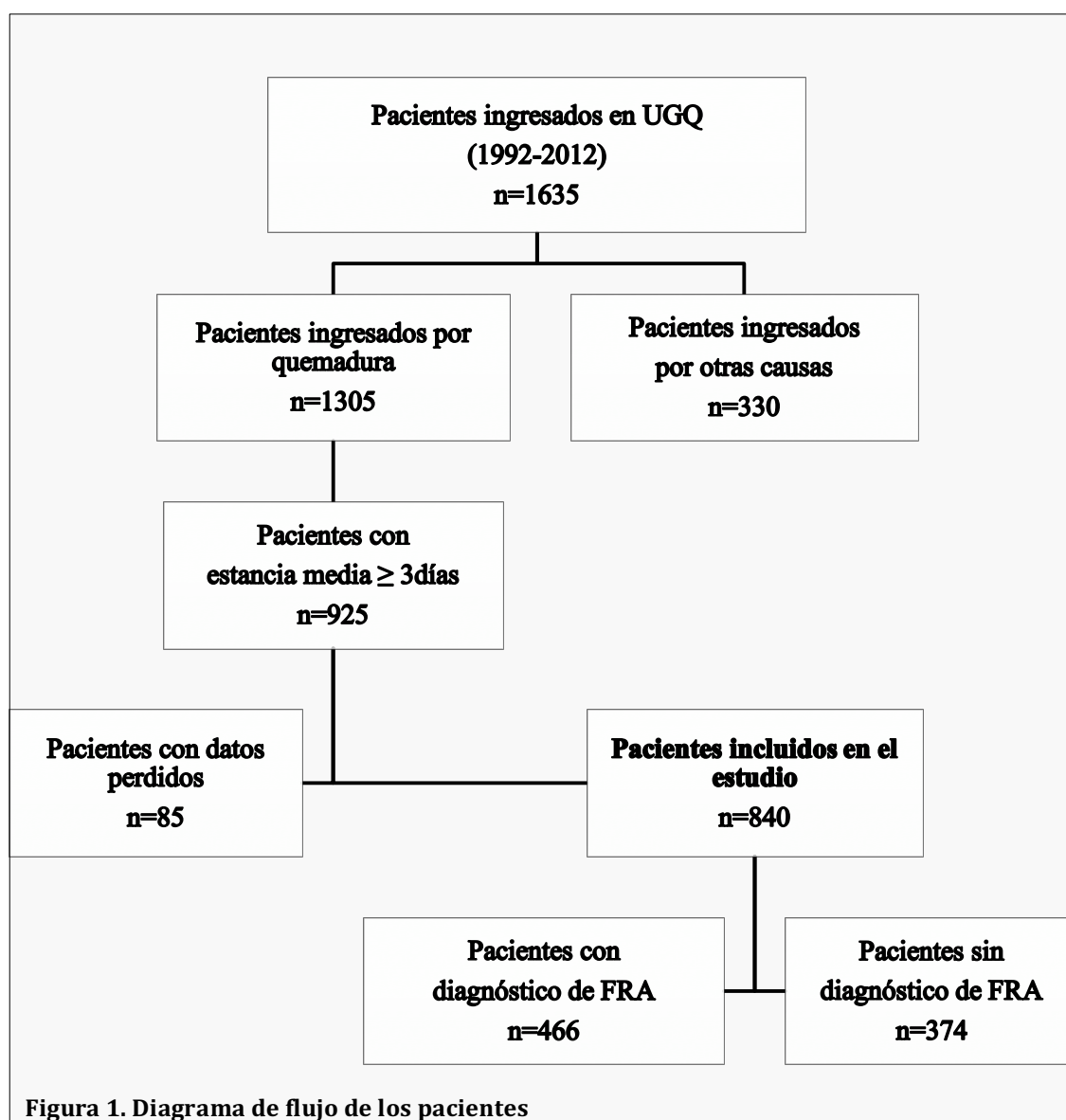


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes

ii. Relación diaria de pacientes ingresados en UGQ

En la figura 2 se muestra el número de pacientes ingresados en la UGQ en cada momento en el tiempo, desde 840 el día 3 (puesto que uno de los criterios de inclusión era estancia mínima en UGQ de 3 días), hasta cero pacientes que permanecen en UGQ al final del período de seguimiento de los 840 pacientes. El número de altas y fallecimientos acumulados diarios se representan en la figura 3 y 4. En la figura 5 se muestra la relación entre el número de altas y fallecidos acumulados (es decir, los que ocurrieron ese mismo día o en días previos).

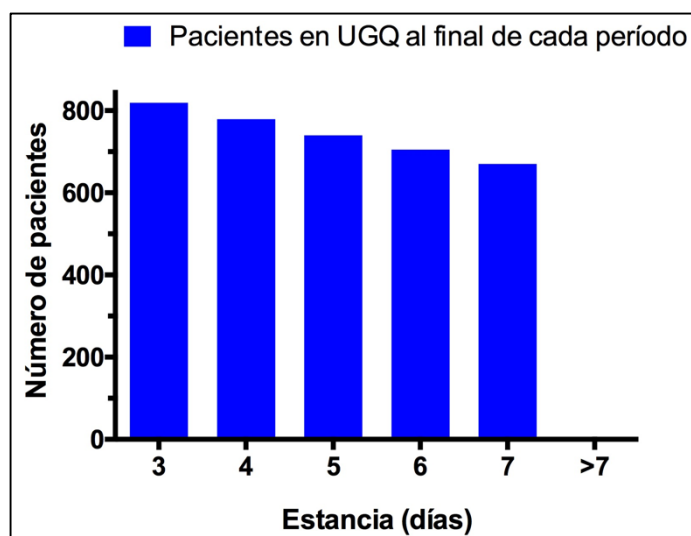


Figura 2. Relación diaria de pacientes ingresados en UGQ.

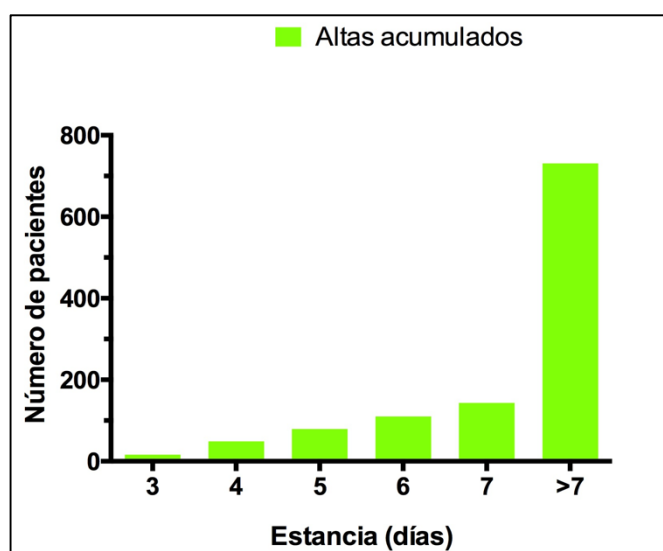


Figura 3. Relación diaria de altas acumuladas en UGQ.

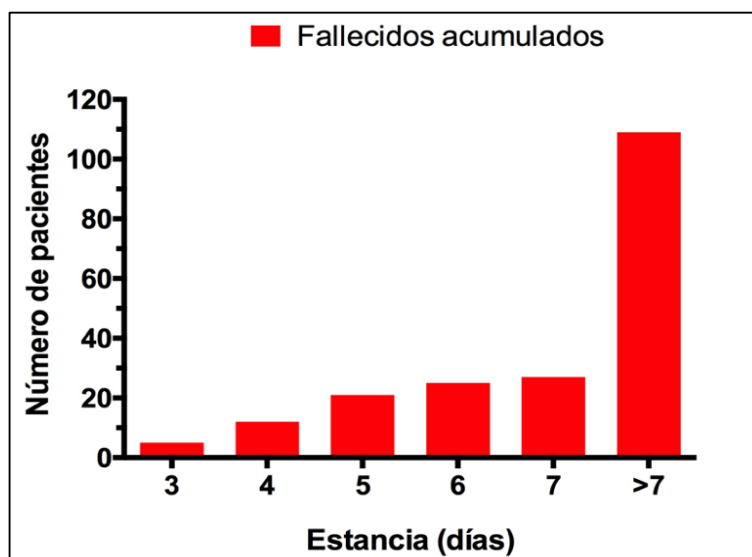


Figura 4. Relación diaria de fallecidos acumulados en UGQ

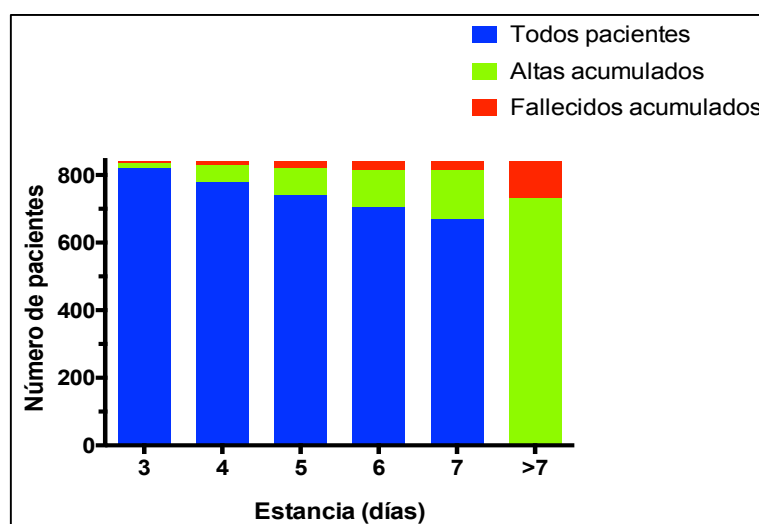


Figura 5. Relación diaria de pacientes en UGQ en la primera semana

1.2. Características generales de los pacientes

i. Características demográficas y clínicas

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de la muestra total a estudio, así como la comparación de las mismas entre el grupo de vivos (n= 731) vs el de fallecidos (n=109) durante su estancia en UCI.

La muestra total de pacientes a estudio estaba compuesta por 840 pacientes en su mayoría varones (71,5%). La proporción de varones fue mayor entre los supervivientes que entre los fallecidos (74,4% versus 52,3%). La mediana de la edad de la muestra fue 44 (31-61) años. Los fallecidos presentaron una mayor edad que los supervivientes (Tabla 1).

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas en el momento del ingreso fueron la HTA (12,1%) y la DM (4,2%). No se encontraron diferencias significativas en las comorbilidades asociadas en el grupo de vivos y fallecidos, salvo en el antecedente de insuficiencia cardíaca, siendo más elevada en el grupo de fallecidos (4,6 vs 1,1%). La estancia media en la UGQ fue de 17 (9-32) días.

Tanto los ingresos como los balances hídricos el día del ingreso fueron significativamente más elevados en el grupo de fallecidos que en el grupo de supervivientes.

En cuanto a los scores pronósticos al ingreso se encontraron diferencias significativas en el SAPS y el SOFA cardiovascular, hematológico (coagulación) y total entre fallecidos y supervivientes. Los fallecidos presentaron con más frecuencia necesidad de ventilación mecánica, tanto precoz (≤ 72 h) como tardía (>72 h) (94,5% versus 57,2%). También se encontraron diferencias entre ambos grupos de supervivencia en la proporción de pacientes con daño de la vía aérea por inhalación de humo (48,6% en fallecidos versus 32,6% en supervivientes).

Con los criterios, previamente mencionados, 466 pacientes (55,5% de la muestra total) fueron diagnosticados de FRA durante los primeros 7 días de ingreso. La proporción de pacientes con FRA fue mayor en los fallecidos que en los supervivientes (73,4% vs 2,8%). También la proporción de necesidad de TRS fue mayor en los fallecidos que en los supervivientes (61,8% fallecidos vs 38,2% vivos) ($p<0,001$ en ambos casos).

La mortalidad global fue del 13% (n=109) siendo la hipoxemia la principal causa de muerte en un 28,4% de los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra.

Variables	Muestra total (n= 840)	Pacientes vivos (n=731)	Pacientes fallecidos (n=109)	p*
Edad (años)	44 (31-61)	43 (30-58)	60 (38-73)	<0,001
Sexo (♂)	601 (71,5)	544 (74,4)	57 (52,3)	<0,001
Peso (kg)	70 (70-75)	70 (70-75)	70 (60-70)	<0,001
Comorbilidades:				
HTA	102 (12,1)	86 (11,8)	16 (14,7)	0,385
DM	35 (4,2)	31 (4,2)	4 (3,7)	0,781
EPOC	27 (3,2)	21 (2,9)	6 (5,5)	0,146
Fumador	8 (1,0)	7 (1)	1 (0,9)	0,968
Bebedor	4 (0,5)	4 (0,5)	0 (0,0)	0,439
ERC	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,699
Insuficiencia cardiaca	13 (1,5)	8 (1,1)	5 (4,6)	0,006
Estancia en UGQ (días)	17 (9-32)	17 (9-32)	16 (7,5-32)	0,427
Cr basal estimada(mg/dl)	1,1 (0,92-1,2)	1,1 (1-1,2)	1 (1-1)	<0,001
Cr (mg/dl) †	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1)	1 (1-1)	0,048
Diuresis ml/kg/h †	0,76 (0,4-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,4)	0,137
Ingresos ml/kg/h †	4 (2-6)	3 (2-5)	6 (3-9)	<0,001
Balance ml/kg/h †	2 (1-4)	2 (1-3)	4 (2-6)	<0,001
Scores pronósticos:				
A. SAPS	20 (15-26)	19 (13-25)	26 (22-33)	<0,001
B. SOFA †				
Coagulación	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,001
Renal	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,062
Respiratorio	1 (0-3)	1 (0-3)	1,5 (0-3)	0,687
Cardiovascular	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-3)	<0,001
Total ‡	2 (0-3)	2 (0-3)	3 (1-5)	<0,001
Nutrición parenteral	521 (62,0)	65 (8,9)	49 (45,0)	<0,001
Inicio ≤ 4 días	482 (57,4)	28 (3,8)	26 (23,9)	<0,001
Inicio > 4 días	39 (4,6)	37 (5,1)	23 (21,1)	<0,001
Ventilación mecánica	521 (62)	418 (57,2)	103 (94,5)	<0,001
Inicio ≤ 72 h	482 (57,4)	394 (53,9)	88 (80,7)	<0,001
Inicio >72 h	39 (4,6)	24 (3,3)	15 (13,8)	<0,001
Duración ventilación mecánica	13 (6-27)	12 (6-25)	14 (6-31)	0,344
Inhalación	291 (34,6)	238 (32,6)	53 (48,6)	0,001
Infección	344 (41)	272 (37,2)	72 (66,1)	<0,001
Diagnóstico de FRA	466 (55,5)	386 (52,8)	80 (73,4)	<0,001
Necesidad de TRS en UGQ	34 (4,0)	13 (38,2)	21 (61,8)	<0,001
Mortalidad en UGQ	109 (13,0)	0 (0,0)	109 (100,0)	
Causa muerte:				
Hipoxemia		31 (28,4)		
Shock		20 (18,3)		
Fallo multiorgánico		12 (11,0)		
Neurológica		1 (0,9)		
Limitación esfuerzo terapéutico		32 (29,4)		
Parada cardiorrespiratoria		1 (0,9)		
Hipoxemia y shock		11 (10,1)		
Fallo multiorgánico y shock		1 (0,9)		

Las variables cualitativas se representan como n (%), y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre grupo de vivos vs fallecidos.

†Variables recogidas sólo día del ingreso (día 0).

‡SOFA total: calculado con SOFA (renal, respiratorio, coagulación y cardiovascular).

ii. Características de la quemadura

En la tabla 2 se muestran las principales características de la quemadura. El principal mecanismo implicado fue la llama 71,9% (n=604) seguido de las quemaduras eléctricas 8,7% (n=73). La mediana de la superficie corporal quemada fue del 24 (15-40), encontrándose diferencias significativas entre fallecidos y vivos. La mediana fue más elevada en el primer grupo 40 (25-60) vs 22 (14-35). Las diferencias también se observaron en la proporción de quemadura profunda (%). En ambos casos la diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tabla 2. Características de la quemadura.

Variables	Muestra total (n=840)	Pacientes vivos (n=731)	Pacientes fallecidos (n=109)	p^*
Mecanismo Quemadura:				
Llama	604 (71,9)	521 (71,3)	83 (76,1)	0,757
Escaldadura	76 (9,0)	65 (8,9)	11 (10,1)	
Eléctrica	73 (8,7)	67 (9,2)	6 (5,5)	
Deflagración	60 (7,1)	54 (7,4)	1 (0,9)	
Contacto	76 (9,0)	11 (1,5)	2 (1,8)	
Química	15 (1,8)	13 (1,8)	6 (5,5)	
Superficie total quemadura (%)	24 (15-40)	22 (14-35)	40 (25-60)	<0,001
Quemadura profunda (%)	10 (3-22)	10 (2-20)	20 (12-40)	<0,001

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre el grupo de vivos vs fallecidos.

iii. Características de la infección

En la tabla 3 se resumen las principales características del episodio infeccioso. Un 41% de los pacientes (n=344) del total de la muestra fue diagnosticado de infección en algún momento de su estancia en la UGQ. La mayoría se diagnosticaron a partir del día 7 de estancia, salvo en el grupo de fallecidos, donde la mayoría de diagnósticos se realizó entre día 3 y 7, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

En cuanto a la etiología de la infección la más frecuente fue la de origen pulmonar en ambos grupos. Un 34,9% del total de pacientes presentaron además bacteriemia secundaria asociada.

Tabla 3. Características de la infección.

Variables	Pacientes con infección (n= 344)			p*
	Total pacientes (n= 344)	Pacientes vivos (n=272)	Pacientes fallecidos (n=72)	
Momento diagnóstico infección:				
Día 0	6 (1,7)	6 (2,2)	0 (0,0)	0,003
Día 1-3	72 (20,9)	50 (18,4)	22 (30,6)	
Día 3-7	97 (28,2)	70 (25,7)	27 (37,5)	
Día >7	169 (49,1)	146 (53,7)	23 (31,9)	
Causas:				
Pulmonar	136 (39,5)	96 (35,3)	40 (55,6)	0,009
Herida quirúrgica	65 (18,9)	54 (19,9)	11 (15,3)	
Urinario	45 (13,1)	40 (14,7)	5 (6,9)	
Bacteriemia relacionada con catéter	23 (6,7)	20 (7,4)	3 (4,2)	
Bacteriemia primaria	60 (17,4)	52 (19,1)	8 (11,1)	
Abodminal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Traqueobronquitis	5 (1,5)	5 (1,8)	0 (0,0)	
Infección fúngica invasiva	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (1,4)	
Infección partes blandas	7 (2,0)	4 (1,5)	3 (4,2)	
Presencia de bacteriemia	120 (34,9)	98 (36,0)	22 (30,6)	0,386

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cualitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre el grupo vivos vs fallecidos.

1.3. Descripción de la muestra según el diagnóstico de FRA

i. Características demográficas y clínicas

En la tabla 4 se muestran las principales diferencias clínicas entre el grupo que fue diagnosticado de FRA (n=466) y el grupo que no cumplía criterios de FRA (n=374).

En la figura 6 se muestra las principales comorbilidades asociadas a ambos grupos. Como puede observarse los pacientes con FRA presentaban mayor prevalencia de HTA (14,6% vs 9,1%) y antecedentes de insuficiencia cardiaca (2,4 vs 0,5%) ($p<0,05$). En el resto de comorbilidades no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas según el diagnóstico de FRA.

Variables	Pacientes sin FRA (n=374)	Pacientes con FRA (n=466)	p*
Edad (años)	42 (28-55,2)	46 (32-66)	<0,001
Sexo (♂)	278 (74,3)	323 (69,3)	0,109
Peso (kg)	70 (70-75)	70 (70-75)	0,909
Comorbilidades:			
HTA	34 (9,1)	68 (14,6)	0,015
DM	12 (3,2)	23 (5,0)	0,212
EPOC	10 (2,7)	17 (3,6)	0,426
Fumador	5 (1,3)	3 (0,6)	0,304
Bebedor	2 (0,5)	2 (0,4)	0,825
ERC	0 (0,0)	1 (0,2)	0,370
Insuficiencia cardíaca	2 (0,5)	11 (2,4)	0,033
Estancia en UGQ (días)	15 (8-29,2)	19 (9,75-35)	0,007
Cr basal estimada (mg/dl)	1,1 (1-1,2)	1 (0,9-1,2)	<0,001
Cr (mg/dl)†	0,8 (0,7-1)	0,9 (0,8-1,1)	<0,001
Diuresis(ml/kg/h)†	0,8 (0,6-1,2)	0,7 (0,4-1,1)	<0,001
Ingresos (ml/kg/h)†	3 (2-6)	4 (2-6)	0,509
Balance (ml/kg/h)†	2 (1-3)	2 (1-4)	0,014
Scores pronósticos:			
- SAPS	19 (13-25)	21 (15-28)	0,004
- SOFA‡			
Coagulación	0 (0-0)	0 (0-0)	0,542
Renal	3 (1-3)	1 (1-3)	0,110
Respiratorio	1 (0-2)	2 (1-3)	0,003
Cardiovascular	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001
Total‡	1 (0-3)	2 (2-4)	<0,001
Nutrición parenteral	33 (8,8)	81 (17,4)	<0,001
Inicio ≤4 días	13 (3,5)	41 (8,8)	0,002
Inicio >4 días	20 (5,3)	40 (8,6)	0,070
Ventilación mecánica	218 (58,3)	303 (65,0)	0,046
Inicio ≤ 72 h	204 (54,5)	278 (59,7)	0,137
Inicio >72 h	14 (3,7)	25 (5,4)	0,267
Duración Ventilación Mecánica	12 (5-25)	13 (6-27)	0,437
Inhalación	130 (34,8)	161 (34,5)	0,949
Infección	136 (36,4)	208 (44,6)	0,015
Necesidad TRS en UGQ	7 (1,9)	27 (5,8)	0,004
Mortalidad en UGQ	29 (7,8)	80 (17,2)	<0,001
Causa Muerte			
Hipoxemia	9 (31,0)	22 (27,5)	0,890
Shock	7 (24,1)	13 (16,3)	
Fallo multiorgánico	4 (13,8)	8 (10,0)	
Neurológica	0 (0,0)	1 (1,3)	
Limitación esfuerzo terapéutico	7 (24,1)	25 (31,3)	
Parada Cardiorrespiratoria	0 (0,0)	1 (1,3)	
Hipoxemia y shock	2 (6,9)	9 (11,3)	
Fallo multiorgánico y shock	0 (0,0)	1 (1,3)	

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%), y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico.

*p: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado de FRA vs no FRA.

†Variables recogidas sólo día del ingreso (día 0).

‡SOFA total: calculado con SOFA (renal, respiratorio, coagulación y cardiovascular).

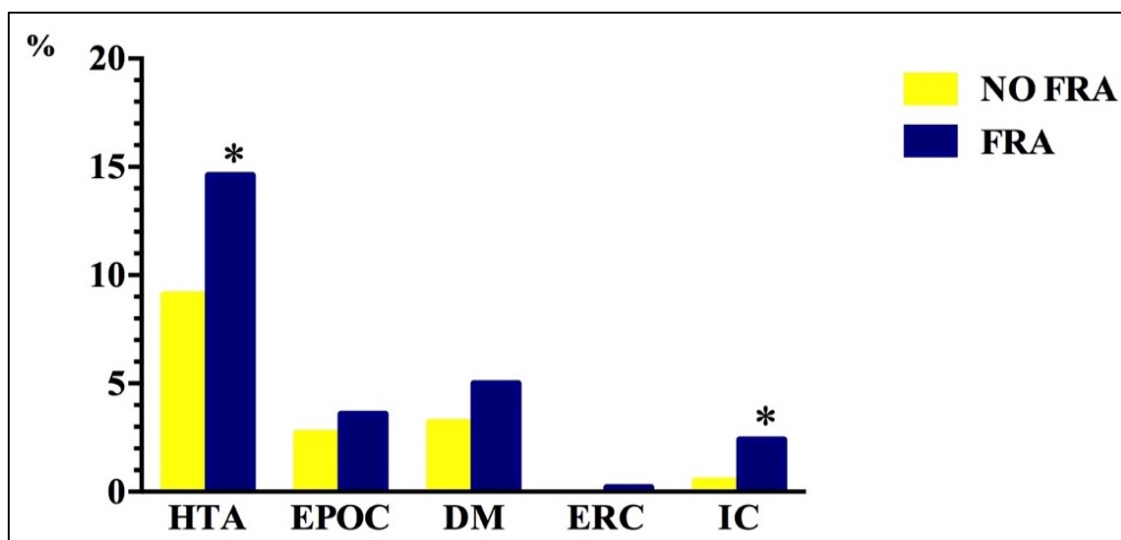


Figura 6. Comorbilidades asociadas en los pacientes diagnósticos de FRA vs no FRA.

** $p < 0,05$ vs no FRA.*

Las variables cuantitativas, con diferencias estadísticamente significativas, se muestran en la siguiente figura.

La edad fue discretamente más elevada en el grupo de FRA. No se encontraron diferencias en el sexo, siendo en ambos grupos el varón el predominante.

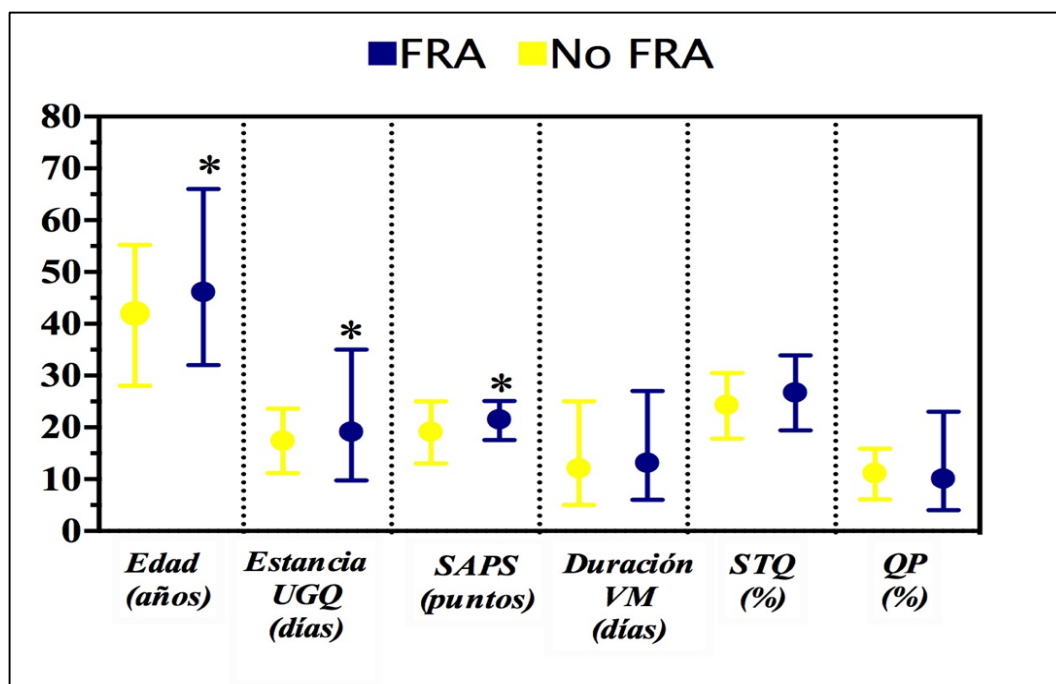


Figura 7. Principales variables cuantitativas los pacientes con diagnóstico de FRA vs no FRA.

** $p < 0,05$ vs no FRA.*

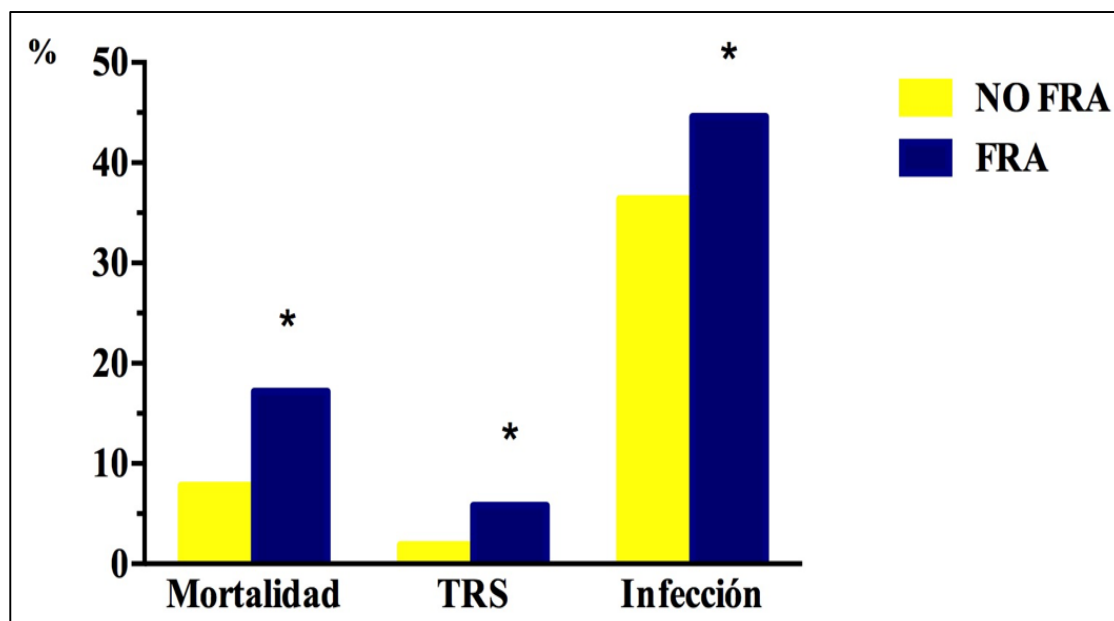


Figura 8. Principales desenlaces desfavorables de los pacientes con diagnóstico de FRA vs no FRA.

* $p < 0,05$ vs no FRA.

La estancia en UCI fue mayor en los pacientes con FRA ($p=0,007$). En cuanto a los *scores* pronósticos se objetivaron diferencias significativas tanto en el SAPS ($p=0,004$) como en el SOFA total, respiratorio y cardiovascular del día del ingreso ($p < 0,001$), siendo ambos más elevados en el grupo de FRA en comparación con el grupo no FRA (Tabla 4).

La necesidad de ventilación mecánica fue similar en ambos grupos (65% FRA vs 58,3% no FRA), así como la duración de la misma. La prevalencia de daño de la vía aérea por inhalación no fue significativamente diferente entre FRA y no FRA (34,5% vs 34,8%, respectivamente).

Las principales diferencias en ambos grupos las encontramos en los desenlaces desfavorables: mortalidad, necesidad de TRS e infección. Como puede observarse en la figura 8, los pacientes con FRA presentaron mayor mortalidad (17,2% vs 7,8%, respectivamente), mayor necesidad de TRS (5,8 vs 1,9%, respectivamente) y mayor prevalencia de infección (44,6 vs 36,4 %, respectivamente).

Conviene recordar que, de acuerdo con nuestro diseño, se consideraron sólo casos de FRA diagnosticados durante los primeros 7 días de ingreso en UGQ. Por tanto, es posible registrar casos de TRS en el grupo de no FRA si la complicación (TRS) se desarrolló después del día 7.

ii. *Características de la quemadura e infección según el diagnóstico de FRA*

En la tabla 5 se muestran las principales diferencias relativas a la quemadura. Como puede observarse, el mecanismo principal en ambos grupos fue similar, la llama. Se objetivaron diferencias tanto la superficie total de la quemadura como en la superficie de quemadura profunda, acercándose en ambos casos a la significación estadística.

Tabla 5. Características de la quemadura según el diagnóstico de FRA.

Variables	Pacientes sin FRA n=374)	Pacientes con FRA (n=466)	P*
Mecanismo Quemadura:			
Llama	269 (71,9)	335 (71,9)	0,106
Eléctrica	35 (9,4)	38 (8,2)	
Escaldadura	39 (10,4)	37 (7,9)	
Deflagración	17 (4,5)	43 (9,2)	
Contacto	7 (1,9)	5 (1,1)	
Química	7 (1,9)	8 (1,7)	
Superficie total quemadura (%)	22 (14,5-36)	25 (15-40)	0,097
Quemadura profunda (%)	10 (3-20)	10 (4-23)	0,071

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

**p: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado de FRA vs no FRA.*

En cuanto a la infección, no se encontraron diferencias en ambos grupos en la prevalencia global de infección, ni en el tipo de infección ni en el momento diagnóstico de la infección. La causa más frecuente del primer episodio infeccioso fue la pulmonar. La presencia de bacteriemia secundaria también fue similar en los dos grupos (tabla 6).

Tabla 6. Características de la infección según el diagnóstico de FRA.

Variables	Pacientes con infección (n=344)		*p
	Pacientes sin FRA (n=136)	Pacientes con FRA (n=208)	
Momento diagnóstico infección			
Día 0	4 (2,9)	2 (1,0)	0,268
Día 1-3	33 (24,3)	39 (18,8)	
Día 3-7	34 (25)	63(30,3)	
Día >7	65 (47,8)	104 (50,0)	
Causas			
Pulmonar	56 (41,2)	80 (38,5)	0,476
Herida quirúrgica	22 (16,2)	43 (20,7)	
Urinaria	20 (14,7)	25 (12)	
Bacteriemia relacionada con catéter	10 (7,4)	13 (6,2)	
Bacteriemia primaria	21 (15,4)	39 (18,8)	0,718
Abdominal	1 (0,7)	4 (1,9)	
Traqueobronquitis	2 (1,5)	0 (0,0)	
Infección fúngica invasiva	3 (2,2)	4 (1,9)	
Infección partes blandas	1 (0,7)	0 (0,0)	
Presencia de bacteriemia	120 (34,9)	49 (36)	

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado de FRA vs no FRA.

iii. Características del episodio de FRA

En la siguiente tabla se resumen las principales características del episodio de FRA en la muestra en general, y en los grupos de pacientes vivos vs fallecidos.

Como puede observarse, en nuestro estudio, el momento en el que se diagnosticaron más casos de FRA fue el día del ingreso (día 0). El criterio por el cual fueron diagnosticados estos casos fue en su mayoría el criterio analítico (68,2%) y tan solo un 3,6% de todos los casos fueron diagnosticados reuniendo ambos criterios (analítico y diuresis).

En cuanto al estadio, tanto el estadio en el momento del diagnóstico como el estadio máximo alcanzado durante la evolución (estadio evolutivo), fue en la mayoría de los casos estadio 1. Las principales diferencias las encontramos en el estadio evolutivo donde un 15% de los pacientes (n=12) fallecidos alcanzaron el estadio 3, frente a 4,7% (n=18) en el grupo de vivos ($p=0,003$).

La duración del episodio de FRA fue, en la mayoría de los casos (72,5%), de 24 horas. En el grupo de fallecidos se elevó la frecuencia de episodios de FRA de duración \geq a 3 días hasta un 18% frente a un 11,6% en el grupo de vivos, sin alcanzar esta diferencia la significación estadística.

Tabla 7. Características del episodio de FRA.

Variables	Pacientes con FRA (n=466)			p*
	Total (n=466)	Pacientes vivos (n= 386)	Pacientes fallecidos (n=80)	
Momento diagnóstico				
Día 0	179 (38,4)	145 (37,6)	34 (42,5)	0,598
Día 1-3	149 (32)	127 (32,9)	22 (27,5)	
Día >3	138 (29,6)	114 (29,5)	24 (30)	
Criterio diagnóstico				
Analítica	318 (68,2)	263 (68,1)	55 (50,5)	0,338
Diuresis	123 (26,4)	105 (27,2)	18 (16,5)	
Analítica y diuresis	17 (3,6)	13 (3,4)	4 (3,7)	
Inicio TRS	8 (1,7)	5 (1,3)	3 (2,8)	
Estadio diagnóstico				
1	395 (84,8)	331 (85,8)	64 (80)	0,203
2	52 (11,2)	42 (10,9)	10 (12,5)	
3	19 (4,1)	13 (3,4)	6 (7,5)	
Estadio evolutivo				
1	379 (81,3)	320 (82,9)	59 (73,8)	0,003
2	57 (12,2)	48 (12,4)	9 (11,2)	
3	30 (6,4)	18 (4,7)	12 (15)	
Duración				
1 día	282 (72,5)	240 (73,2)	42 (68,9)	0,370
2 días	58 (14,9)	50 (15,2)	8 (13,1)	
\geq 3 días	49 (12,6)	38 (11,6)	11 (18)	
Necesidad TRS	27 (5,8)	11 (2,8)	16 (20)	<0,001
Tipo técnica TRS				
Intermitente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Continua	34 (100)	11 (100)	16 (100)	
Día inicio TRS	8 (5-13)	6 (4-12)	10 (6-15,7)	0,162
Duración TRS	5 (2-10)	5 (2-17)	5,5 (2,2-9,5)	0,680

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta n(%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre el grupo de vivos vs fallecidos según el diagnóstico de FRA.

La necesidad de TRS de la muestra global fue del 5,8%, elevándose hasta un 20% entre los fallecidos frente a un 2,8% de los vivos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). En todos los casos el tipo de técnica de TRS utilizada fue continua, en concreto, la hemodialfiltración venovenosa continua (HDFVVC) o la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC).

2.RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRA EN PACIENTES QUEMADOS CRÍTICOS

En el siguiente apartado se presenta el resultado de los análisis univariante y multivariante realizados para analizar la relación del diagnóstico de FRA con tres desenlaces desfavorables: mortalidad, TRS e infección. Además, tal y como se plantea en las hipótesis de nuestro trabajo, se estudió si la relación del diagnóstico de FRA, con los desenlaces previamente citados, depende de: el criterio diagnóstico utilizado, estadio evolutivo máximo alcanzado o la duración del episodio de FRA.

Las preguntas planteadas concretamente son:

- i. ¿Se asocia el diagnóstico de FRA a la mortalidad, o a otros desenlaces desfavorable, como son la necesidad de TRS y el desarrollo de infección, en pacientes quemados graves?
- ii. ¿Cuál es la relevancia (medida por la asociación con los desenlaces estudiados: mortalidad, necesidad de TRS y desarrollo de infección) de tres aspectos característicos del FRA, como son el criterio diagnóstico utilizado (criterio analítico versus criterio de diuresis), el estadio máximo de FRA alcanzado, y la duración del episodio de FRA?

Se utilizaron análisis univariantes y multivariantes para contestar a las preguntas planteadas.

En primer lugar, se realizó un análisis univariante, (i) mediante el test exacto de Fisher o Chi cuadrado para el cálculo de la significación estadística de la diferencia **entre los diferentes grupos de FRA** (i.e., los diferentes criterios, estadios o duraciones entre sí; y (ii) mediante la realización de un análisis de regresión logística binaria, para estudiar la significación estadística de la diferencia **entre los diferentes grupos con el grupo de no FRA (y entre los diferentes grupos de FRA observando el solapamiento del IC 95%)** mediante el cálculo de la fuerza de la asociación expresada como odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (OR cruda).

En segundo lugar, se realizó un análisis multivariante utilizando un modelo de regresión logística siguiendo la metodología propia de los modelos estimativos, ya explicada previamente en el apartado de Material y Métodos. Para llevar a cabo este análisis, se seleccionaron las variables que mostraron una asociación significativa en el análisis univariante, y aquellas que, aunque no presentaran diferencias significativas en nuestro estudio, se consideraron de relevancia clínica. En este modelo se valoró la presencia de fenómenos de interacción y confusión. Se consideró la existencia de confusión si la

eliminación de la variable modificaba >10% el valor de OR de la asociación de la variable en estudio (i.e., el diagnóstico de FRA) con la variable dependiente (i.e., mortalidad, TRS o infección). A partir del modelo máximo se fueron retirando manualmente, una a una, todas las variables incluidas que no eran variables de confusión (no modificaban la OR >10%), hasta llegar al modelo que contiene sólo las variables de confusión. El proceso de definición del modelo final no se hizo de forma automática sino que, como es recomendado, obedeció a una estrategia llevada a cabo manualmente de acuerdo con los criterios mencionados más arriba.

Siguiendo la norma habitual de incluir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos, en nuestro modelo se incluyeron 13 variables para el estudio de los desenlaces mortalidad e infección y 4 variables para el estudio de TRS, dado que el número de eventos (i.e., episodios de TRS) fue menor.

El modelo máximo del análisis multivariante para mortalidad e infección incluyó las siguientes variables: 4 variables de comorbilidad (**HTA, DM, ERC, insuficiencia cardíaca**); 5 variables de la fase aguda conocidas como relacionadas en general con eventos desfavorables (**SAPS, sexo, edad, extensión de la superficie quemada profunda y necesidad de ventilación mecánica**); 3 variables relacionadas con disfunción de órganos (**SOFA respiratorio, cardiovascular, y hematológico o coagulación**); y finalmente la variable de interés (i.e., **FRA, criterio diagnóstico de FRA, estadio máximo del episodio de FRA, duración del episodio de FRA**).

Como se ha comentado más arriba (ver Material y Métodos), la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 h tras el ingreso sustituye a la inhalación, que es (junto con la edad, la extensión de la superficie quemada y el sexo), una de las variables determinantes del pronóstico de los pacientes quemados. La razón es que en estudios previos de nuestro grupo hemos demostrado que la asociación con la mortalidad de la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 h tras el ingreso es más fuerte que la de la presencia de daño de la vía aérea por inhalación de humo.¹⁹¹

El modelo máximo para el análisis multivariante del estudio de la TRS incluyó las siguientes variables (limitadas en número por la frecuencia de eventos; en este caso, por el número de casos que precisan TRS): SAPS, edad, extensión de la quemadura profunda y la variable de interés (i.e., **FRA, criterio diagnóstico de FRA, estadio máximo del episodio de FRA, duración del episodio de FRA**).

A continuación se exponen los resultados de las hipótesis planteadas en nuestro estudio, siguiendo la metodología mencionada.

2.1. Diagnóstico de FRA

En este apartado se compara la relación del diagnóstico de FRA con: mortalidad, TRS e infección.

Del total de la muestra estudiada ($n=840$), un 55,5% ($n=466$) fue diagnosticado de FRA (considerando siempre, según nuestro diseño, sólo los casos diagnosticados durante los primeros 7 días de estancia en la UGQ). Por el contrario, un 44,5% de los pacientes no fue diagnosticado de FRA, durante los primeros 7 días de estancia (Figura 9).

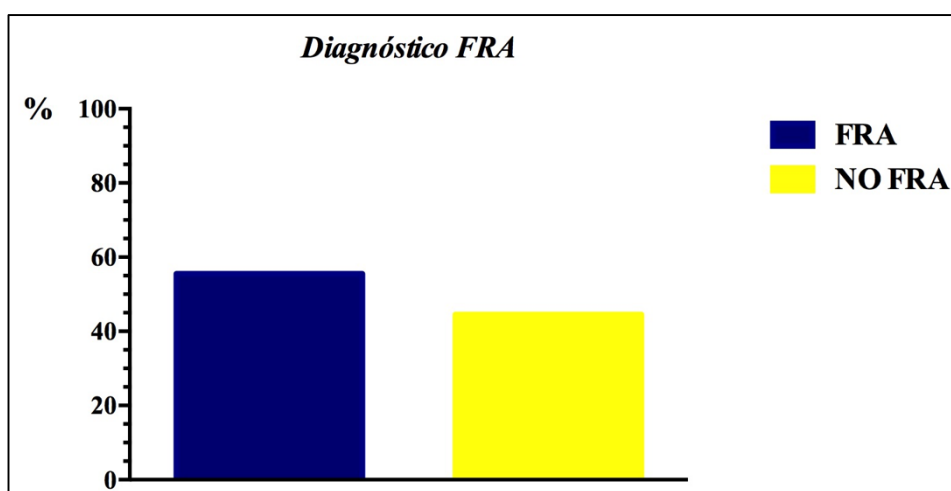


Figura 9. Relación de pacientes con diagnóstico de FRA en los primeros 7 días de estancia en UGQ.

En la tabla 8 puede observarse que el diagnóstico de FRA se relaciona (en el análisis univariante) de forma estadísticamente significativa con los 3 desenlaces. Cabe destacar la relación entre FRA y mortalidad, que se eleva hasta un 17,2% vs un 7,8% en los pacientes sin FRA ($p < 0,001$). En esta misma línea, la necesidad de TRS es mucho mayor entre los pacientes con diagnóstico de FRA vs los pacientes que fueron diagnosticados después de este periodo (considerados no FRA en nuestro trabajo): 5,8% vs 1,9% ($p=0,004$).

Tabla 8. Relación del diagnóstico de FRA con mortalidad, TRS e infección (análisis univariante)

	Muestra total (n=840)		<i>p</i> *
	No n=374 (44,5)	Si n=466 (55,5)	
Mortalidad	29 (7,8)	80 (17,2)	<0,001
Necesidad TRS	7 (1,9)	27 (5,8)	0,004
Infección	136 (36,4)	208 (44,6)	0,015

Las variables cualitativas se representan como n (%).

**p*: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado de FRA vs no FRA.

Esta asociación significativa con los 3 desenlaces se mantiene al realizar el análisis multivariante ajustado a las variables del modelo máximo (ver capítulo previo). Se confirma de este modo que el FRA se asocia de una forma independiente con la mortalidad, la necesidad de TRS y el desarrollo de infección (Fig. 10).

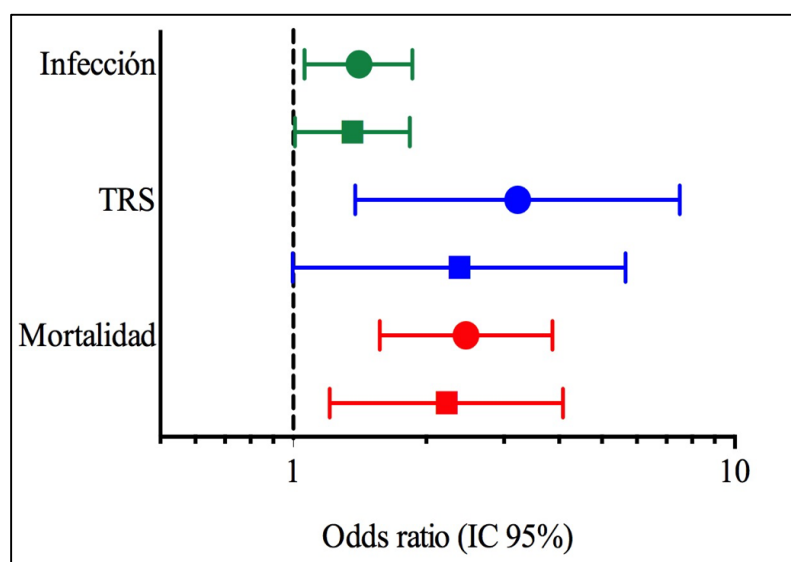


Figura 10. Relación del FRA con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda representan las OR cruda (●) y ajustada (■) de la asociación del diagnóstico de FRA con cada uno diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En la tabla 9 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 10.

Tabla 9. Valores OR cruda y ajustada de la relación entre diagnóstico de FRA con mortalidad, TRS e infección.

	Mortalidad		TRS		Infección	
	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada
Diagnóstico FRA	2,466 (1,570-3,860)	2,219 (1,208-4,079)	3,220 (1,380-7,510)	2,373 (0,996-5,652)	1,410 (1,060-1,860)	1,360 (1,008-1,860)

2.2. Criterio diagnóstico: analítico vs diuresis

Una vez realizado el diagnóstico de FRA en nuestra población a estudio se clasificó a los pacientes según el criterio por el cual habían sido diagnosticados. Se consideraron 4 criterios diagnósticos: analítico y diuresis (según KDIGO), ambos criterios o necesidad de inicio de TRS en el momento de diagnóstico de FRA.

La clasificación se llevó a cabo (ver Material y Métodos) dependiendo de que los pacientes fueran diagnosticados de FRA de acuerdo **exclusivamente por el criterio analítico** (con diuresis normal), de acuerdo con el criterio **exclusivamente de diuresis** (con analítica normal), o de acuerdo con **ambos criterios de forma simultánea**. Además se consideró un cuarto criterio: el inicio de TRS en el momento diagnóstico del FRA.

Lo primero a destacar es que un 94,6% de los pacientes se diagnosticaron cumpliendo sólo 1 criterio (analítico o diuresis), y tan sólo un 3,6% cumpliendo ambos (analítica y diuresis)

Un 68,2% de los 466 pacientes con FRA (n=318) se diagnosticaron por criterio analítico, mientras que 123 pacientes (26,3%) fueron diagnosticados de FRA de acuerdo con el criterio de diuresis (Figura 11).

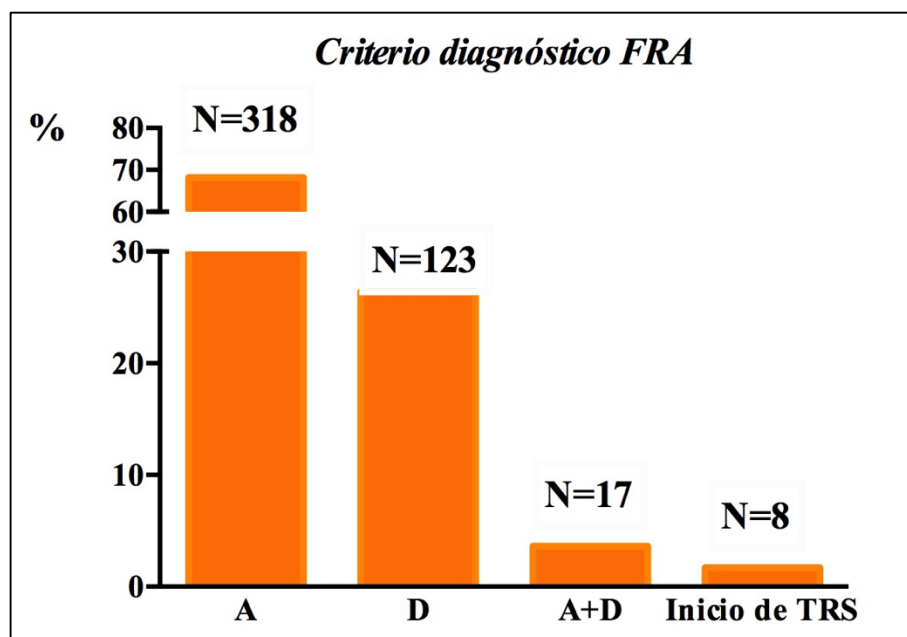


Fig.11. Criterio con el que se realizó el diagnóstico de FRA.

En la Tabla 10 se compara la asociación de **los diferentes criterios entre sí** (analítico, diuresis, ambos de forma simultánea, inicio de TRS), en cuanto a su asociación con los tres diferentes desenlaces (mortalidad, TRS, desarrollo de infección) (análisis univariante). El uso de los diferentes criterios se asoció de forma comparable (no se encontraron diferencias significativas) con la mortalidad ($p=0,338$) y con la infección ($p=0,364$). La asociación con TRS, sin embargo, aumentó desde el diagnóstico por criterio analítico, al criterio de diuresis y finalmente a ambos criterios de forma simultánea (3,5%, 4,1%, 17,6%, respectivamente) ($p=0,017$).

Tabla 10 .Relación del criterio diagnóstico utilizado para el diagnóstico de FRA con mortalidad, TRS e infección.

	Pacientes con FRA (N=466)				p*	p**
	Criterio diagnóstico					
	Analítica n=318 (68,2)	Diuresis n=123 (26,4)	Analítica y diuresis n=17 (3,6)	Inicio TRS n=8 (1,7)		
Mortalidad	55 (17,3)	18 (14,6)	4 (23,5)	3 (37,5)	0,338	0,601
Necesidad TRS	11 (3,5)	5 (4,1)	3 (17,6)	8 (100,0)	<0,001	0,017
Infección	142 (44,7)	53 (43,1)	7 (41,2)	6 (75,0)	0,364	0,928

Las variables cualitativas se representan como n (%)

p*: significación estadística de la diferencia entre los 4 criterios diagnósticos

p**: significación estadística de la diferencia entre los criterios diagnósticos: analítica, diuresis o ambos.

La **asociación con la mortalidad** en el análisis mediante el cálculo de la OR univariante (riesgo de presentar cada criterio versus no presentar FRA) y multivariante (OR ajustada) fue estadísticamente significativa utilizando cualquier criterio (excepto para el caso de ambos criterios simultáneos en el análisis ajustado, probablemente, en el contexto de la positividad del resto de los resultados, por inestabilidad del modelo). Se apreció una tendencia a una mayor mortalidad si el criterio de FRA fue inicio de TRS (en comparación con los demás criterios) (Fig. 12A).

El **riesgo de TRS** aumentó desde el diagnóstico por criterio analítico, al criterio de diuresis y finalmente a ambos criterios de forma simultánea, alcanzando la significación estadística (IC no cruza el valor 1) en el caso del diagnóstico de acuerdo con ambos criterios (analítico y diuresis de forma simultánea) (Fig. 12B).

La **asociación con la infección** sólo alcanzó la significación estadística en el caso del análisis no ajustado del criterio analítico y de TRS y en el análisis ajustado del criterio de diuresis. La mayor estimación puntual (aunque no fue significativa) fue para el caso de inicio de TRS como criterio diagnóstico (Fig. 12 C).

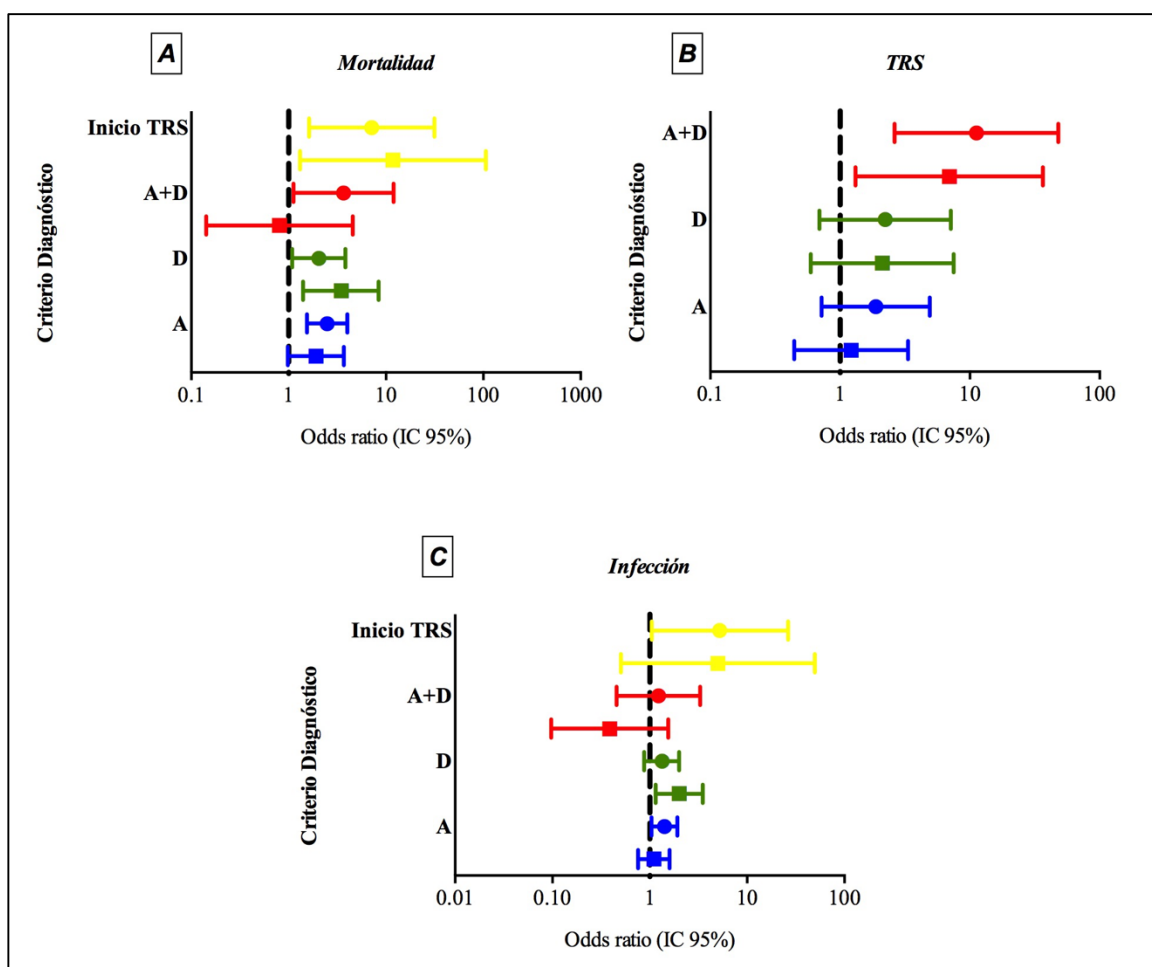


Figura 12. Relación del FRA según el criterio diagnóstico con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda (●) y ajustada (■) de la asociación del criterio diagnóstico con cada uno de los diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En la tabla 11 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 12.

Tabla 11. Valores OR cruda y ajustada de la relación entre criterio diagnóstico de FRA con mortalidad, TRS e infección.

		Mortalidad		TRS		Infección	
		OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada
Criterio diagnóstico	Analítica	2,488 (1,543-4,011)	1,904 (0,982-3,692)	1,879 (0,720-4,905)	1,216 (0,444-3,334)	1,412 (1,040-1,916)	1,101 (0,757-1,599)
	Diuresis	2,039 (1,089-3,819)	3,433 (1,404-8,391)	2,222 (0,692-7,131)	2,110 (0,593-7,502)	1,325 (0,875-2,005)	2,009 (1,151-3,504)
	Analítica y Diuresis	3,660 (1,121-1,948)	0,804 (0,142-4,560)	11,235 (2,625-48,087)	6,931 (1,315-36,536)	1,225 (0,456-3,292)	0,388 (0,097-1,548)
	Inicio de TRS	7,138 (1,624-1,377)	11,803 (1,309-106,417)			5,250 (1,045-26,373)	5,014 (0,506-49,673)

2.3. Estadio evolutivo

En este apartado se analiza la relación de la mortalidad, TRS e infección con el FRA según el estadio máximo alcanzado en su evolución.

De los 466 casos diagnosticados de FRA, la inmensa mayoría (81,3%) alcanzaron sólo el estadio 1 (figura 13).

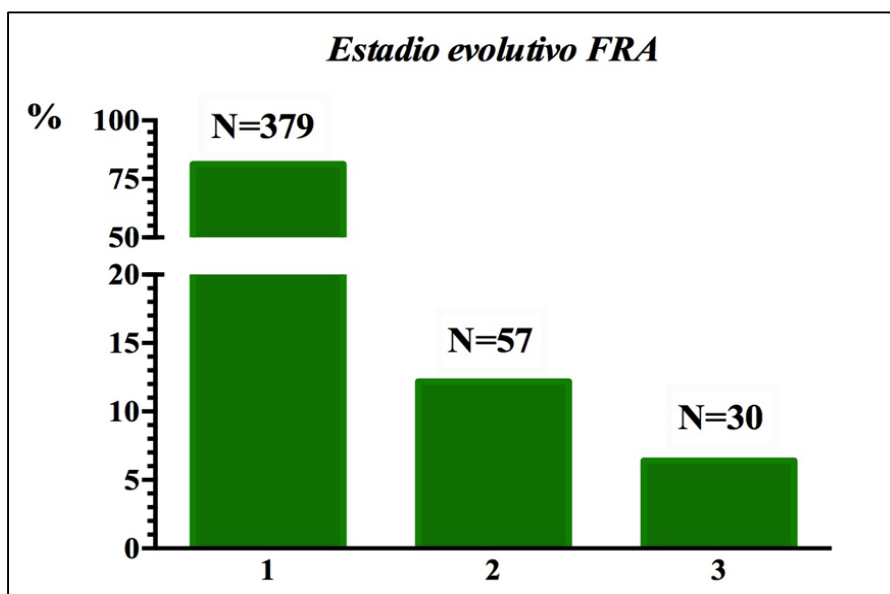


Figura 13. Estadio evolutivo máximo alcanzado tras el diagnóstico FRA.

En la tabla 12 se comparan los diferentes estadios entre sí en cuanto a su asociación con los tres desenlaces (mortalidad, TRS y desarrollo de infección) (análisis univariante). La asociación con la mortalidad ($p=0,003$) y con la necesidad de TRS ($p<0,001$) aumentó desde el estadio 1 al 3). Sin embargo, el desarrollo de infección no difirió entre los 3 estadios

Tabla 12. Relación del estadio evolutivo de FRA con mortalidad, TRS e infección.

	Pacientes con FRA			P*
	(n=466)			
	Estadio evolutivo			
	1	2	3	
	n=379 (81,3)	n=57 (12,2)	n=30 (6,4)	
Mortalidad	59 (15,6)	9 (15,8)	12 (40)	0,003
Necesidad TRS	9 (2,4)	4 (7,0)	14 (46,7)	<0,001
Infección	164 (43,3)	28 (49,1)	18 (53,3)	0,434

Las variables cualitativas se representan como n (%).

**p: significación estadística de la diferencia entre los diferentes estadios evolutivos en los pacientes diagnosticados de FRA.*

El **riesgo de mortalidad** de los diferentes estadios (en comparación con los casos de no FRA) mediante un análisis univariante y multivariante y el cálculo de la OR y el IC 95% (Fig. 13) indica que todos los estadios se relacionan con la mortalidad, desde el estadio 1 al 3 (excepto el estadio 2 en el análisis multivariante), con una tendencia a mayor mortalidad de estadios más avanzados.

La **relación con TRS** (en comparación con los casos sin FRA) no fue diferente en el caso del estadio 1. El riesgo de TRS para el estadio 2 (sólo en el análisis univariante) y estadio 3 (análisis uni y multivariante) fue significativamente mayor en comparación con los casos sin FRA. El riesgo de TRS fue significativamente mayor en el estadio 3 que en el estadio 1 (alcanzando la significación estadística, pues el IC no se solapa).

El **riesgo de infección** presentó una clara tendencia a ser mayor en todos los estadios (versus los casos de no FRA), sin alcanzar la significación estadística (pues el IC cruza el valor 1 en todos los casos) (Fig. 14).

No se apreciaron diferencias entre los diferentes estadios (como ya se observó en la comparación entre los diferentes estadios en la tabla 12).

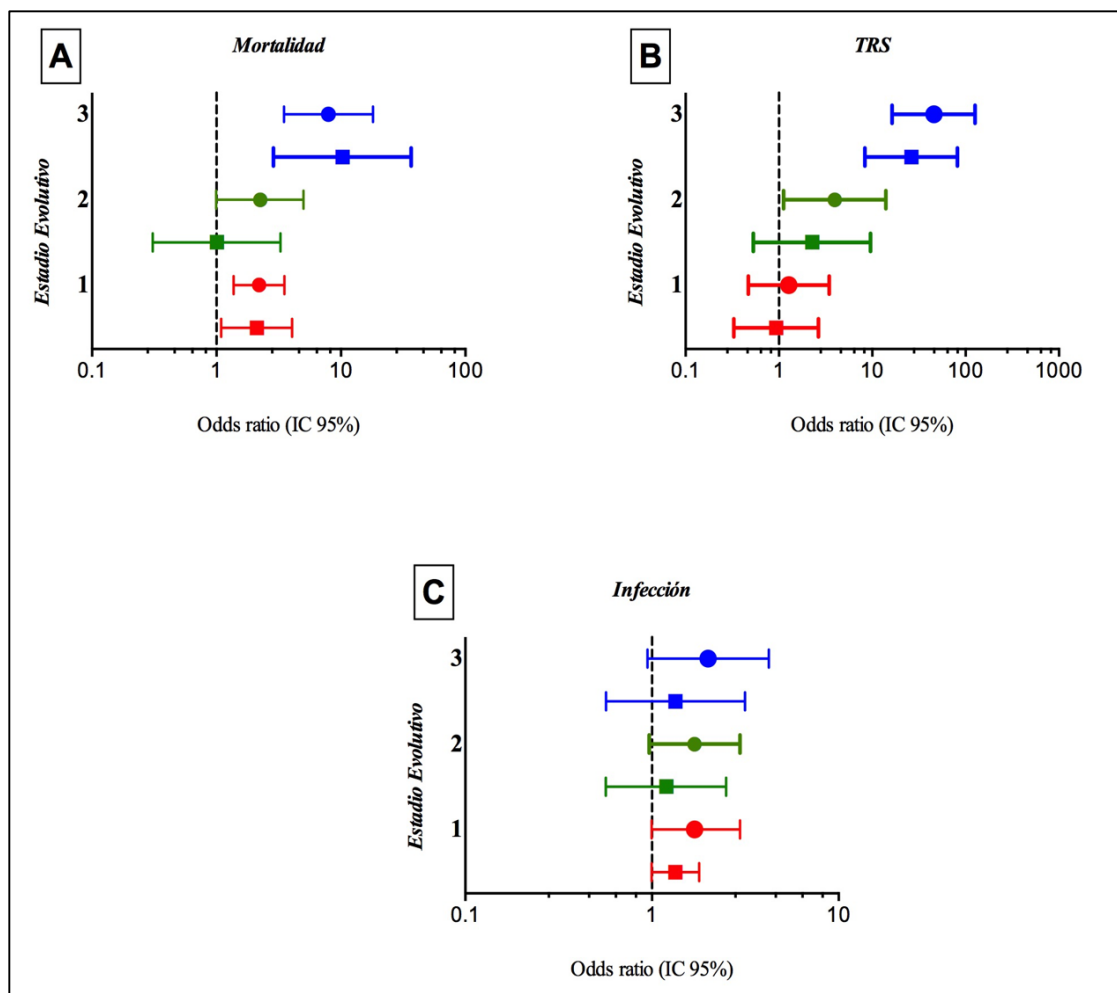


Figura 14. Relación del FRA según del estadio evolutivo máximo alcanzado con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda (●) y ajustada (■) de la asociación del estadio máximo alcanzado con cada uno de los diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En la tabla 13 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 14.

Tabla 13. Valores OR cruda y ajustada de la relación entre estadio evolutivo de FRA con mortalidad, TRS e infección.

		Mortalidad		TRS		Infección	
		OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada
Estadio Evolutivo	1	2,193 (1,371-3,509)	2,101 (1,090-4,050)	1,275 (0,470-3,460)	0,932 (0,328-2,646)	1,335 (0,996-1,789)	1,335 (0,996-1,789)
	2	2,231 (0,996-4,997)	1,001 (0,307-3,269)	3,957 (1,120-13,975)	2,257 (0,532-9,579)	1,690 (0,965-2,959)	1,189 (0,566-2,496)
	3	7,931 (3,483-18,059)	10,265 (2,871-36,697)	45,875 (16,276-129,299)	26,124 (8,353-81,702)	2 (0,947-4,224)	1,331 (0,567-3,150)

2.4. Duración del episodio de FRA

En nuestro estudio se dividió de forma arbitraria la duración el episodio de FRA en 3 categorías: 1, 2 o ≥ 3 días. Para analizar la duración se consideraron sólo los pacientes cuyo FRA se diagnosticó antes del día 6, para poder evaluar la duración de todos los casos un mínimo de 72 horas.

La mayoría de los episodios de FRA (71,1%) presentó una duración de 1 día, mientras que tan solo un 14,1% presentó una duración de ≥ 3 días (Fig. 15) y 14,8% presentaron una duración de 2 días.

En la **comparación (análisis univariante) entre las diferentes duraciones** (Tabla 14), se observó una significativa mayor mortalidad ($p=0,019$) y una mayor necesidad de TRS ($p<0,001$) desde la duración de 1 día hasta la duración de ≥ 3 días. El riesgo de infección no difirió entre las 3 duraciones.

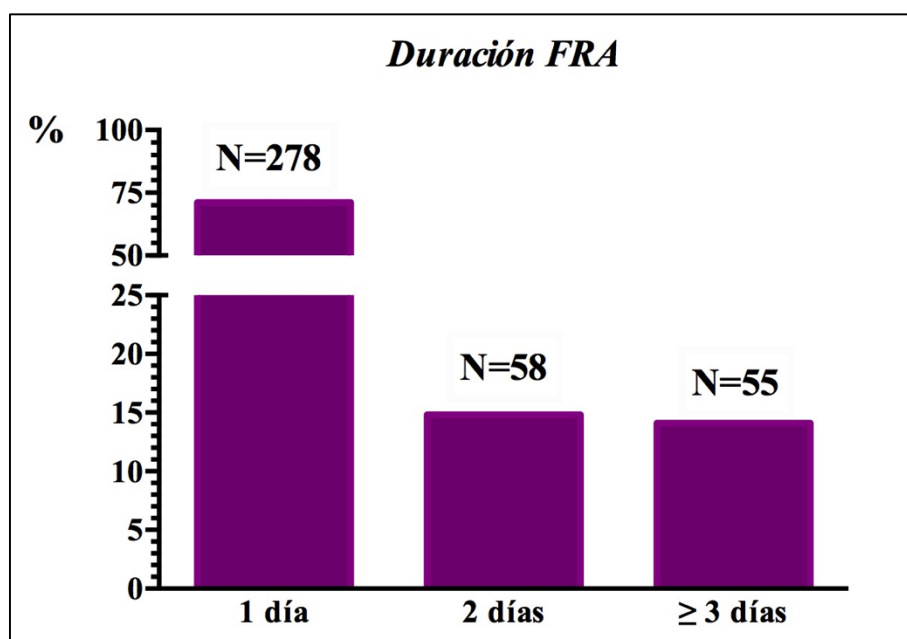


Figura 15. Duración del episodio de FRA

Tabla 14. Relación de la duración del FRA con mortalidad, TRS e infección.

	Pacientes con FRA inicio \leq 5 días			p^*
	(n=391)			
	Duración FRA			
	1 día n=278 (71,1)	2 días n=58 (14,8)	\geq 3 días n=55 (14,1)	
Mortalidad	39 (14,0)	8 (13,8)	16 (29,1)	0,019
Necesidad TRS	10 (3,6)	2 (3,4)	10 (18,2)	<0,001
Infección	125 (45,0)	26 (44,8)	27 (49,1)	0,848

Las variables cualitativas se representan como n (%).

* p : significación estadística de la diferencia entre la distinta duración del episodio de FRA.

En el análisis de regresión logística, el **riesgo de mortalidad**, en comparación con los pacientes sin FRA, fue significativo en el grupo de duración de 1 día, con una tendencia

a mayor mortalidad en los casos de mayor duración del FRA. En el análisis multivarante pierde la significación en los tres grupos (Fig. 16).

El **riesgo de TRS** no fue significativamente mayor en los FRA con duración de 1 día o de 2 días, en comparación con los pacientes sin FRA (el IC 95% incluye el valor 1), mientras que los pacientes con una duración del FRA de ≥ 3 días presentaron un riesgo de TRS significativamente mayor que los enfermos sin FRA (Fig. 1).

El **riesgo de infección** fue significativamente mayor en pacientes con FRA de 1 día de duración en comparación con los pacientes sin FRA. Mientras que este hecho no se observó en duraciones mayores.

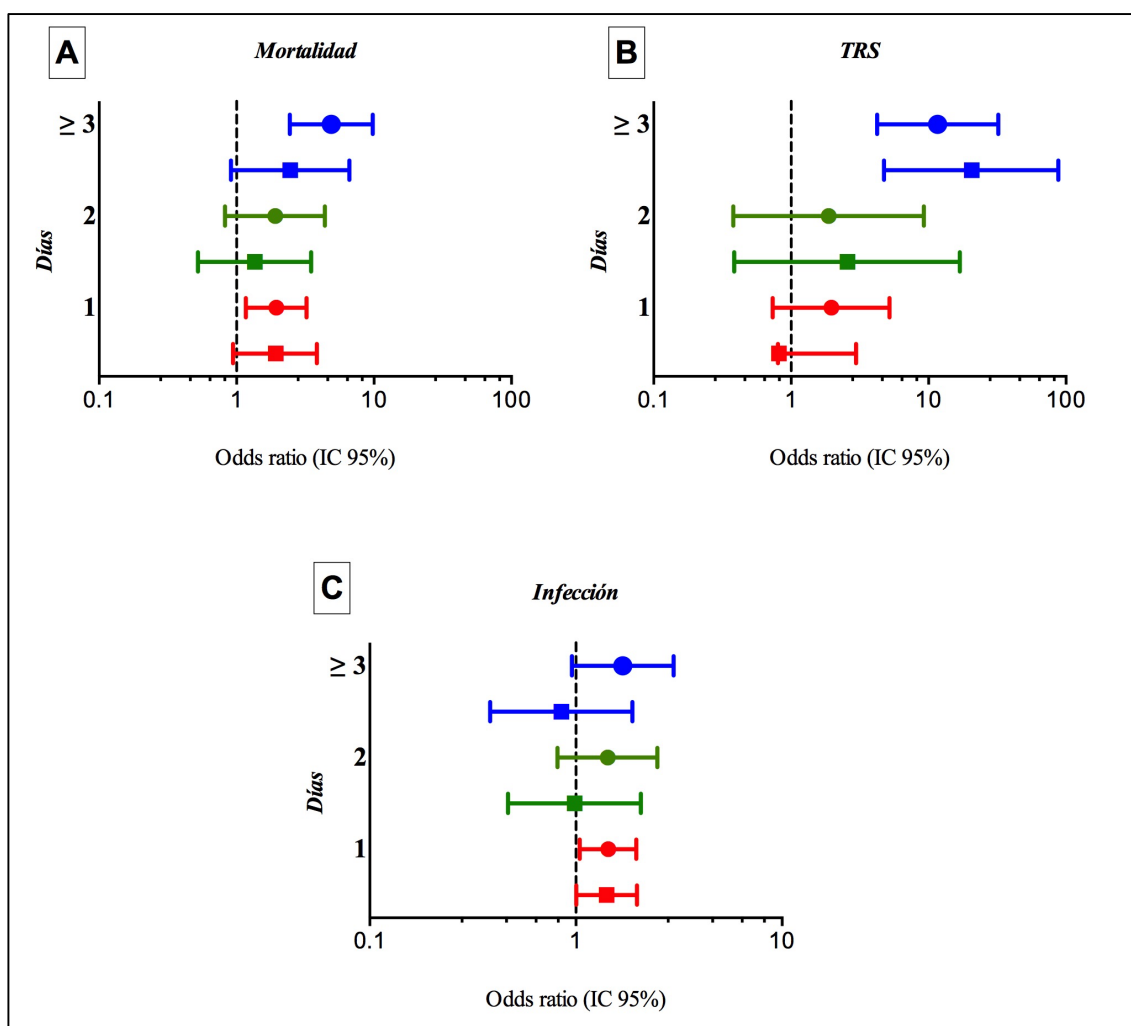


Figura 16. Relación del FRA según la duración con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda (●) y ajustada (■) de la asociación de la duración del episodio de FRA con cada uno de los diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En la tabla 15 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 16.

Tabla 15. Valores OR cruda y ajustada de la relación entre duración del episodio de FRA con mortalidad, TRS e infección.

		Mortalidad		TRS		Infección	
		OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada
Duración	1 día	1,941 (1,168-3,227)	1,913 (0,941-3,837)	1,956 (0,735-5,205)	2,965 (0,814-10,802)	1,430 (1,042-1,962)	1,409 (1,004-1,976)
	2 días	1,903 (0,824-4,396)	1,352 (0,524-3,490)	1,872 (0,379-9,241)	2,556 (0,386-16,913)	1,422 (0,813-2,486)	0,987 (0,468-2,063)
	≥3 días	4,881 (2,437-9,773)	2,451 (0,909-6,608)	11,651 (4,225-32,126)	20,421 (4,741-87,968)	1,687 (0,955-2,981)	0,850 (0,384-1,878)

3. PERFIL CLÍNICO DEL FRA SEGÚN SU MOMENTO DIAGNÓSTICO

Tras estudiar la asociación del diagnóstico del FRA (como diagnóstico categórico) y con el criterio diagnóstico empleado, el estadio evolutivo y la duración del mismo con los principales desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección), nos planteamos si el momento en el que se realiza el diagnóstico (i.e, precoz, tardío) tras el insulto (la quemadura) podría definir distintos perfiles clínicos de pacientes. En la literatura existen numerosos estudios que abordan este tema. La mayor parte de los estudios definen periodos arbitrarios para el diagnóstico (i.e., precoz, tardío).

La pregunta que nos planteamos es: ¿existe alguna justificación (fundamentada en diferencias en el perfil clínico o en la asociación con desenlaces de interés, como la mortalidad, la necesidad de TRS o el desarrollo de infección) para clasificar el FRA según el momento de aparición (ie., precoz, tardío)?

Hemos respondido a esta pregunta con tres abordajes:

- i. Análisis univariante de la diferencia de asociación del diagnóstico de FRA (como diagnóstico categórico, o como diagnóstico basado en el criterio analítico o de diuresis) desde el día 1 al 7 post-quemadura, con diferentes desenlaces (mortalidad, TRS, infección).
- ii. Descripción de las diferencias en un análisis univariante de las características demográficas y clínicas de 3 tipos de FRA definidos arbitrariamente de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el insulto (día 0, día 1-3, día >3).
- iii. Análisis (multivariante) de la relación entre los 3 tipos de FRA definidos arbitrariamente de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el insulto (día 0, día 1-3, día >3) con desenlaces de interés (mortalidad, TRS, infección).

3.1. Diagnóstico de FRA diario y su relación con mortalidad, TRS e infección

Al analizar el diagnóstico diario de FRA lo primero que llama la atención es que cerca de un 40% de los diagnósticos realizados en la primera semana tiene lugar el mismo día del ingreso. Y el otro 60% aproximadamente, ocurre la mitad entre el día 1-3 y la otra mitad a partir del día 3 tal y como se muestra en la figura 17.

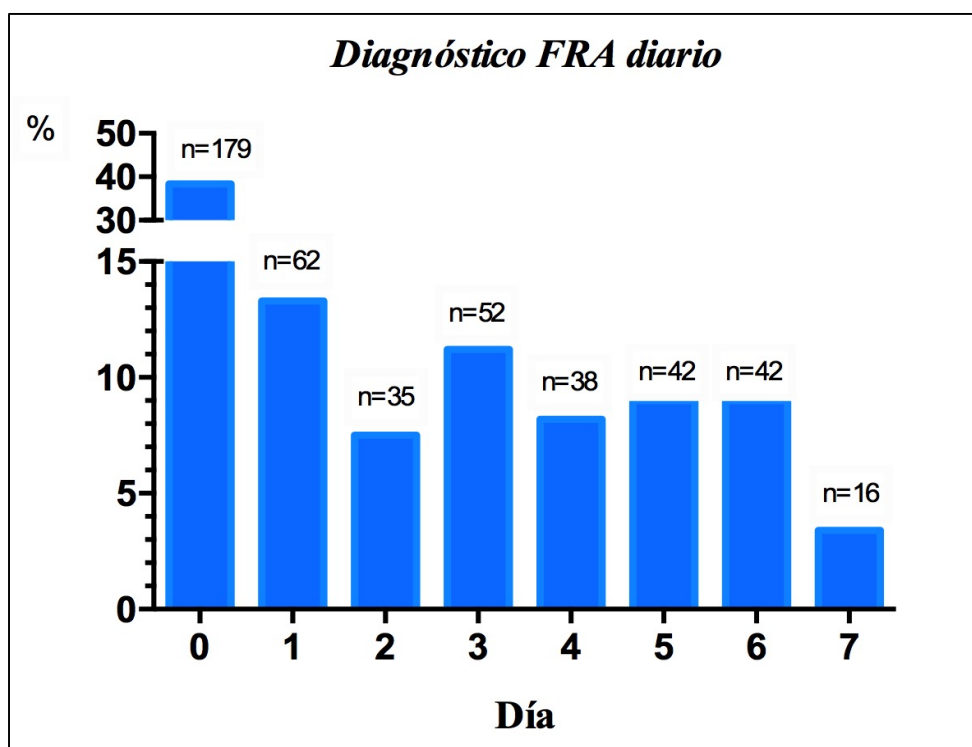


Figura 17. Diagnóstico de FRA diario en la primera semana de ingreso en UGQ.

Las barras representan el número de casos diagnosticados a diario de FRA.

Después se analizó la asociación del diagnóstico diario de FRA con la mortalidad, infección y TRS (análisis univariante).

En la tabla 16 se presentan los resultados del diagnóstico diario de FRA por criterio analítico con los desenlaces previamente mencionados. Como puede observarse, la asociación más importante, al resultar estadísticamente significativa, es la relación del diagnóstico el día 0 con la mortalidad. Con la necesidad de TRS se acerca también a la significación. Resto de los días no muestran ninguna asociación importante con ningún desenlace.

Cuando se realiza el análisis utilizando el criterio de diuresis para el diagnóstico de FRA (tabla 17) hay que destacar sobre todo que el diagnóstico en el día 2 se asocia tanto a la mortalidad como a TRS de una forma significativa. Similar patrón de asociación se observa el día 5. Asimismo, el diagnóstico el día 5 y (sin llegar a la significación estadística) el día 7 se asocia a la infección.

Dado que el resultado, en función del criterio utilizado, no mostró diferencias importantes en su asociación con los desenlaces estudiados, se analizó la relación de dichos desenlaces

con el diagnóstico diario de FRA, independientemente del criterio utilizado. En la tabla 17 se muestran los resultados de dicho análisis.

La mortalidad sólo se asoció de forma muy significativa con el diagnóstico el día 0 (19% FRA día 0 vs. 10,6% no FRA día 0). El resto de los días no se asociaron a mortalidad.

Respecto a la necesidad de TRS, la asociación más importante se observa el día 4 ($p=0,004$) y (de forma casi estadísticamente significativa, $p=0,080$), el día 7.

La infección se asoció con el diagnóstico el día 5 ($p=0,055$) y el día 0 ($p=0,040$).

Posteriormente, se estudió la fuerza de la asociación mediante un análisis univariante .

Los resultados de sus OR se presentan en la figura 18.

Tabla 16. Relación del diagnóstico del FRA por criterio analítico con mortalidad, TRS e infección.

DIAGNÓSTICO FRA POR CRITERIO ANALITICO												
Día	P.R.	NO				SI				p^*	p^{**}	p^{***}
		<i>N (%)</i>	<i>Mortalidad n (%)</i>	<i>TRS n(%)</i>	<i>Infección n(%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Mortalidad n(%)</i>	<i>TRS n(%)</i>	<i>Infección n(%)</i>			
0	763	685 (89,8)	75 (10,9)	24 (3,5)	267 (39,0)	78 (10,2)	20 (25,6)	6 (7,7)	38 (48,7)	<0,001	0,071	0,095
1	790	733 (92,8)	98 (13,4)	33 (4,5)	302 (41,2)	57 (7,2)	6 (10,5)	1 (1,8)	23 (40,4)	0,541	0,325	0,900
2	801	763 (95,3)	73 (11,6)	31 (4,1)	308 (40,4)	38 (5,7)	6 (15,8)	2 (5,3)	17 (44,7)	0,616	0,716	0,592
3	744	687 (92,3)	11 (19,3)	30 (4,4)	285 (41,5)	57 (7,7)	11 (19,3)	0 (0,0)	21 (36,8)	0,144	0,107	0,494
4	734	696 (94,8)	55 (10,9)	28 (4,0)	291 (41,8)	38 (5,2)	6 (15,8)	3 (7,9)	17 (44,7)	0,650	0,248	0,722
5	705	660 (93,6)	45 (10,5)	28(4,2)	283 (42,9)	45 (6,4)	7 (15,6)	3 (6,7)	26 (57,8)	0,673	0,443	0,051
6	686	643 (93,7)	35 (9,5)	29 (4,5)	288 (44,8)	43 (6,3)	8 (18,6)	1 (2,3)	20 (46,5)	0,318	0,498	0,826
7	679	662 (97,5)	32 (9,3)	30 (4,5)	304 (45,9)	17 (2,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	7 (41,2)	0,631	0,792	0,698

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Los valores de p indican la significación estadística de la diferencia en los diferentes desenlaces (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) entre los grupos FRA por diuresis vs no FRA por diuresis.

p^* : mortalidad.

p^{**} : TRS.

p^{***} : infección.

P.R.: Población en riesgo.

Tabla 17. Relación del diagnóstico del FRA por criterio de diuresis con mortalidad, TRS e infección.

DIAGNÓSTICO DE FRA POR CRITERIO DE DIURESIS												
Día	P.R.	NO				SI				<i>p</i> *	<i>p</i> **	<i>p</i> ***
		<i>N</i> (%)	<i>Mortalidad</i> <i>n</i> (%)	<i>TRS</i> <i>n</i> (%)	<i>Infección</i> <i>n</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>Mortalidad</i> <i>n</i> (%)	<i>TRS</i> <i>n</i> (%)	<i>Infección</i> <i>n</i> (%)			
0	558	443 (79,4)	62 (14,0)	21 (4,7)	214 (48,3)	115 (20,6)	16 (13,9)	5 (4,4)	53 (46,1)	0,859	0,859	0,671
1	711	816 (98,8)	105 (12,9)	32 (3,9)	339 (41,5)	10 (1,2)	2 (20,0)	10 (3,0)	2 (20,0)	0,504	0,329	0,169
2	696	814 (99,1)	103 (12,7)	31 (3,8)	336 (41,3)	7 (0,9)	4 (57,1)	2 (28,6)	2 (28,6)	<0,001	0,001	0,496
3	676	801 (99,1)	106 (13,2)	33 (4,1)	340 (42,4)	7 (0,9)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,235	0,583	0,024
4	629	765 (99,6)	101 (13,2)	31 (4,1)	336 (43,9)	3 (0,4)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	0,005	0,011	0,712
5	571	708 (99,3)	88 (12,4)	30 (4,2)	315 (44,5)	5 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,400	0,638	0,046
6	537	683 (99,9)	85 (12,4)	30 (4,4)	312 (45,7)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,706	0,830	0,359
7	509	654 (99,5)	84 (12,8)	30 (4,6)	304 (46,5)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (46,7)	0,506	0,704	0,064

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Los valores de p indican la significación estadística de la diferencia en los diferentes desenlaces (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) entre los grupos FRA por diuresis vs no FRA por diuresis.

p:* mortalidad.

*p**:* TRS.

*p***:* infección.

P.R.: Población en riesgo.

Tabla 18. Relación del diagnóstico diario de FRA por cualquier criterio con mortalidad, TRS e infección.

Día	P.R.	DIAGNÓSTICO FRA DIARIO								<i>p</i> [*]	<i>p</i> ^{**}	<i>p</i> ^{***}
		NO				SI						
		<i>N (%)</i>	<i>Mortalidad n (%)</i>	<i>TRS n(%)</i>	<i>Infección n(%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Mortalidad n(%)</i>	<i>TRS n(%)</i>	<i>Infección n(%)</i>			
0	794	615 (77,5)	65 (10,6)	21 (3,4)	236 (38,4)	179 (22,5)	34 (19)	10 (5,6)	84 (46,9)	0,003	0,187	0,040
1	838	776 (92,6)	66 (11,1)	33 (4,3)	320 (41,2)	62 (7,4)	8 (12,9)	1 (1,6)	23 (37,1)	0,997	0,311	0,523
2	837	802 (95,8)	60 (10,7)	31 (3,9)	327 (40,8)	35 (4,2)	6 (17,1)	3 (8,6)	15 (42,9)	0,445	0,167	0,806
3	834	782 (93,8)	53 (10,5)	34 (4,3)	326 (41,7)	52 (6,2)	8 (15,4)	0 (0,0)	17 (32,7)	0,609	0,125	0,202
4	820	782 (95,4)	46 (10,1)	29 (3,7)	325 (41,6)	38 (4,6)	7 (18,4)	5 (13,2)	18 (47,4)	0,340	0,004	0,478
5	755	713 (94,4)	40 (10,4)	12 (3,1)	300 (42,1)	42 (5,6)	4 (9,5)	3 (7,1)	24 (57,1)	0,464	0,252	0,055
6	737	695 (94,3)	28 (8,6)	26 (3,7)	304 (43,7)	42 (5,7)	9 (21,4)	3 (7,1)	19 (45,2)	0,103	0,271	0,849
7	724	708 (97,8)	24 (8,1)	27 (3,8)	315 (44,5)	16 (2,2)	4 (25,0)	2 (12,5)	8 (50,0)	0,168	0,080	0,661

Las variables cualitativas se representan como n (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Los valores de p indican la significación estadística de la diferencia en los diferentes desenlaces (mortalidad, necesidad de TRS, desarrollo de infección) entre los grupos FRA vs no FRA.

p^{}: mortalidad.*

*p^{**}: TRS.*

*p^{***}: infección.*

P.R.: Población en riesgo.

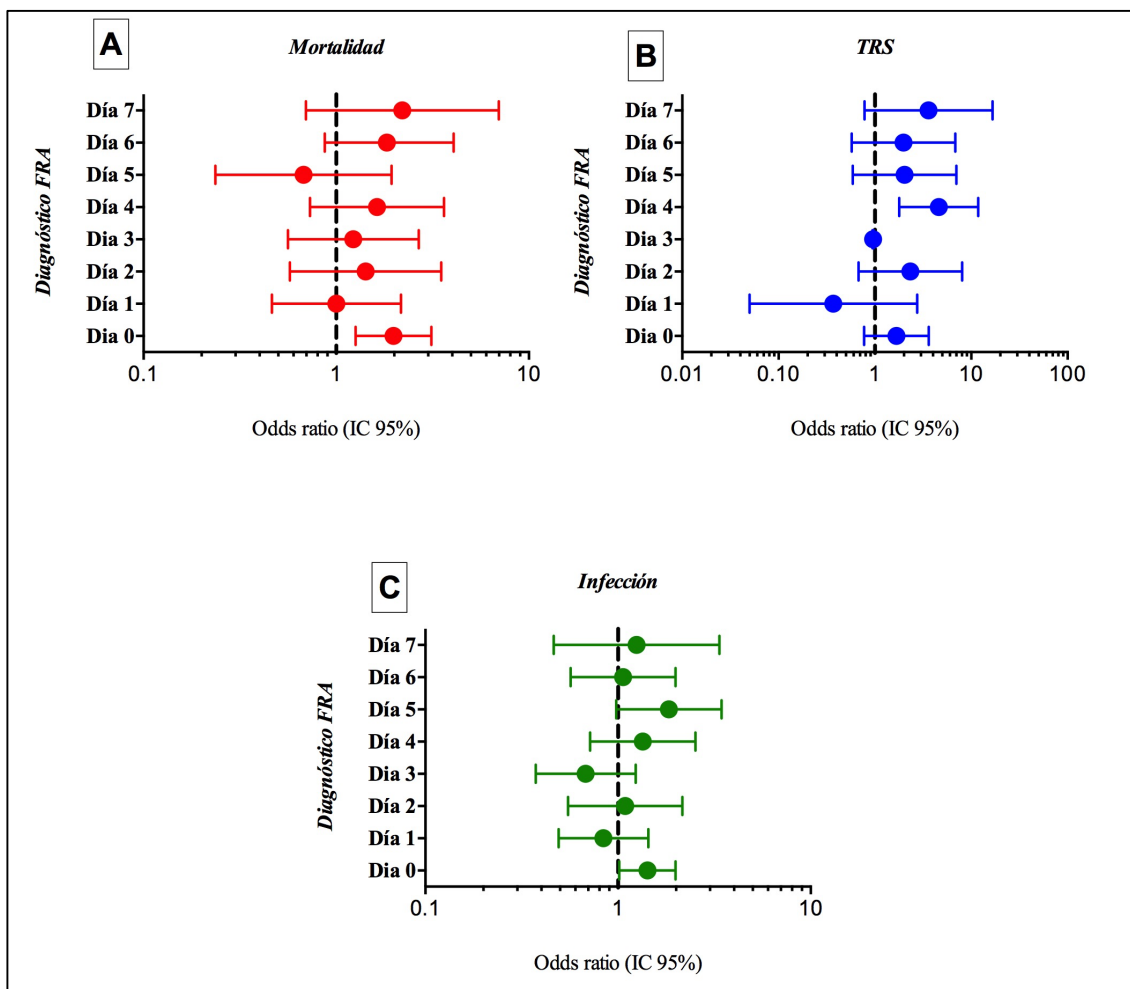


Figura 18. Relación del diagnóstico diario de FRA con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda (●) de la asociación del diagnóstico diario de FRA cada uno diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En relación a la mortalidad se aprecia un aumento de riesgo el día 0 y a partir de día 3. Con respecto a la necesidad de TRS la mayor asociación se muestra igualmente el día 0 y a partir del día 3 se incrementa de nuevo el riesgo. Y por último en la infección el riesgo está aumentado el día 0 y a partir del día 5.

En la tabla 19 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 18.

Tabla 19. Valores OR cruda del diagnóstico diario de FRA con mortalidad, TRS e infección.

	<i>Mortalidad</i>	<i>TRS</i>	<i>Infección</i>
Día	OR cruda	OR cruda	OR cruda
0	1,984 (1,261-3,122)	1,674 (0,773-3,623)	1,420 (1,015-1,986)
1	1,001 (0,463-2,167)	0,369 (0,050-2,275)	0,840 (0,492-1,435)
2	1,420 (0,575-3,504)	2,332 (0,677-8,031)	1,089 (0,550-2,159)
3	1,226 (0,561-2,679)	0,957 (0,942-0,971)	0,679 (0,374-1,234)
4	1,627 (0,731-3,622)	4,598 (1,788-11,825)	1,345 (0,717-2,521)
5	0,677 (0,236-1,938)	2,033 (0,589-7,009)	1,836 (0,979-3,443)
6	1,881 (0,871-4,064)	1,979 (0,574-6,826)	1,063 (0,568-1,987)
7	2,204 (0,696-6,978)	3,603 (0,780-16,652)	1,248 (0,463-3,361)

El análisis anterior permite concluir que (i) no existen diferencias en el FRA diagnosticado en diferentes momentos definidas por una diferente asociación con desenlaces de interés; (ii) el FRA diagnosticado el día 0 parece asociarse a una mayor gravedad que el FRA diagnosticado en otros momentos; (iii) los FRA pueden categorizarse en tres momentos diagnósticos de acuerdo con terciles de frecuencia de los casos de FRA definidos en el tiempo: día 0, día 1 y día >3 (figura 17 y 19).

3.2. Caracterización de los pacientes con FRA según tres momentos diagnósticos

Continuamos el estudio de la categorización del FRA según el momento diagnóstico estudiando a continuación el perfil (análisis univariante) y la asociación con desenlaces de interés (mortalidad, TRS, infección) (análisis multivariante) de tres tipos propuestos

de FRA. Estos tipos (**día 0, día 1 y día >3**) se proponen de acuerdo con 3 criterios: (i) las observaciones previamente descritas en el párrafo anterior sobre la peculiaridad del FRA diagnosticado el día 0; (ii) la distribución de los casos de FRA en tres terciles que coinciden con los tiempos propuestos; (iii) la evolución de los cambios fisiopatológicos tras la quemadura (período de resucitación, período de post-resucitación, período de inflamación-sepsis). Así, definimos los 3 períodos siguientes para la clasificación del FRA:

- i. Diagnóstico día 0: FRA diagnosticado en el momento del ingreso
- ii. Diagnóstico día 1-3: Es el periodo en el que se lleva a cabo de una forma más intensa la resucitación del paciente.
- iii. Diagnóstico FRA > día 3: Periodo, en el que, tras la finalización de la resucitación, jugarían un papel importante otros factores como la infección. En efecto, tal y como se comentó previamente la mayor parte de episodios infecciosos ocurren a partir del día 3.

Según esta división en tres momentos diagnósticos, podemos observar la mayoría de los FRA se diagnosticaron el día del ingreso.

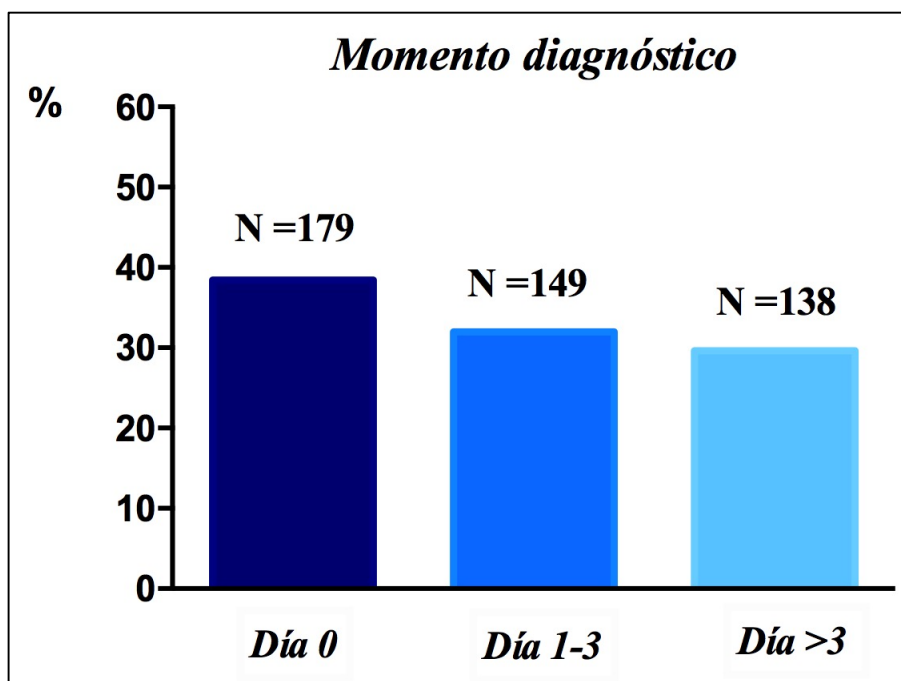


Figura 19. Diagnóstico FRA según su momento diagnóstico

i. Características demográficas y clínicas según el momento diagnóstico de FRA

Las principales diferencias clínicas y demográficas se resumen en la tabla 20. Cuando se analiza el perfil de los pacientes según el momento en el que se diagnosticó el FRA puede observarse que los FRA que tienen lugar el día del ingreso, ocurre en paciente de más edad que el resto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En cuanto al sexo, aunque el masculino es el predominante en los tres momentos, su % se eleva aún más en el FRA del día 1-3 (figura 20).

La comorbilidad asociada fue muy similar en todos los grupos, siendo en todos los casos la HTA la asociación más frecuente seguido de la DM. Otra diferencia se pone de manifiesto en los *scores* pronósticos. Tanto el SAPS como el SOFA total el día del ingreso son más elevados en los FRA del día 0 ($p < 0,005$) (figura 21).

No se encontraron diferencias en el diagnóstico de inhalación. En cuanto a la necesidad de VM fue más elevada en el grupo 1-3, aun cuando la duración de la ventilación mecánica fue mayor en el FRA día 0 (sin alcanzarla significación estadística).

En cuanto al mecanismos de la quemadura fue la llama el mayoritario en todos los grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la superficie de la quemadura total y la porporción de quemadura profunda (tabla 21).

Los tres principales desenlaces desfavorables mostraron diferencias (no significativas) entre los tres grupos. La mortalidad fue algo más elevada en el grupo del día 0 seguido del grupo diagnosticado a partir del día 3. La necesidad de TRS fue mayor en el grupo diagnóstico > 3 días y menor en el FRA de los días 1-3 ((FRA día 0: 5,6%, FRA 1-3; 2,7%, FRA > 3 : 9,4%) ($p = 0,050$). La infección también fue más prevalente en el grupo de diagnóstico más tardío ($p = 0,061$) (tabla y figura 22).

Tabla 20. Características demográficas y clínicas de los pacientes con FRA según su momento diagnóstico.

Variables	Pacientes con diagnóstico de FRA (n=466)			p*
	FRA día 0 (n= 179)	FRA día 1-3 (n=149)	FRA día >3 (n=138)	
Edad	56 (35-76)	44 (31-61)	41 (31-59,2)	<0,001
Sexo (♂)	119 (66,5)	116 (77,9)	88 (63,8)	0,020
Peso†	70 (65-80)	70 (70-77,5)	70 (70-75)	0,137
Comorbilidades:				
HTA	32 (17,9)	21 (14,1)	15 (10,1)	0,188
DM	9 (5,0)	8 (5,4)	6 (4,3)	0,914
EPOC	9 (5,1)	4 (2,7)	4 (2,9)	0,437
Fumador	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,982
Bebedor	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0,118
ERC	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,443
Insuficiencia cardiaca	6 (3,4)	2 (1,3)	3 (2,2)	0,483
Estancia UGQ (días)	20 (9-37)	18 (9-36)	18,5 (10-30)	0,989
Cr basal estimada(mg/dl) †	1 (1-2)	1,1 (1-1,2)	1,1 (0,9-1,2)	0,009
Cr (mg/dl) †	1 (1-2)	0,9 (0,8-1)	0,8 (0,7-1)	<0,001
Diuresis ml/kg/h†	0,4 (0,3-0,6)	0,79 (0,57-1,22)	0,89 (0,60-1,31)	<0,001
Ingresos ml/kg/h †	3,5 (2-5)	3 (2-6)	4 (2-7)	0,222
Balance ml/kg/h†	2 (1-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	0,351
Scores pronósticos:				
SAPS	24 (16-30)	21 (15-25)	19 (13-25,25)	0,004
SOFA†				
Coagulación	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,126
Renal	1,5 (1-3)	1 (1-3)	3 (1-3)	0,664
Respiratorio	2 (0-3)	1 (0,5-3)	2 (1-3)	0,451
Cardiovascular	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,267
Total‡	3 (1-5)	2 (0-4)	2 (0-3)	0,008
Nutrición parenteral	25 (14,0)	23 (15,4)	33 (23,9)	0,051
Inicio ≤4 días	9 (5,0)	14 (9,4)	18 (13,0)	0,042
Inicio >4 días	16 (8,9)	9 (6,0)	15 (10,9)	0,337
Ventilación mecánica	107 (59,8)	106 (71,1)	90 (65,2)	0,099
Inicio ≤ 72 h	91 (50,8)	103 (69,1)	84 (60,9)	0,003
Inicio >72 h	16 (8,9)	3 (2,0)	6 (4,3)	0,018
Duración ventilación	16 (6-30)	10 (4-24)	14 (7,7-25,5)	0,069
Inhalación	60 (33,5)	55 (36,9)	46 (33,3)	0,763
Infección	84 (46,9)	55 (36,9)	69 (50)	0,061
Necesidad de TRS en UGQ	10 (5,6)	4 (2,7)	13 (9,4)	0,050
Día inicio TRS	10,5 (4,5-17)	10 (3,5-12,75)	6 (5-11)	0,067
Duración TRS	8 (6-17,75)	11 (2-22,25)	3 (1,5-4,5)	0,033
Mortalidad en UGQ	34 (19)	22 (14,8)	24 (17,4)	0,598
Causa Muerte				
Hipoxemia	5 (14,7)	7 (31,8)	10 (41,7)	0,081
Shock	7 (20,6)	4 (18,2)	2 (8,3)	
Fallo multiorgánico	4 (11,8)	0 (0,0)	4 (16,7)	
Neurológica	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Limitación esfuerzo terapéutico	15 (44,1)	7 (31,8)	3 (12,5)	
Parada cardiorrespiratoria	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	
Hipoxemia y shock	1 (2,9)	4 (18,2)	4 (16,7)	
Fallo multiorgánico y shock	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Las variables cualitativas se representan n(%) y las cuantitativas como mediana(rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre los 3 grupos de FRA según el momento diagnóstico.

†Variables recogidas sólo día del ingreso (día 0).‡SOFA total: calculado con SOFA (renal, respiratorio, coagulación y cardiovascular).

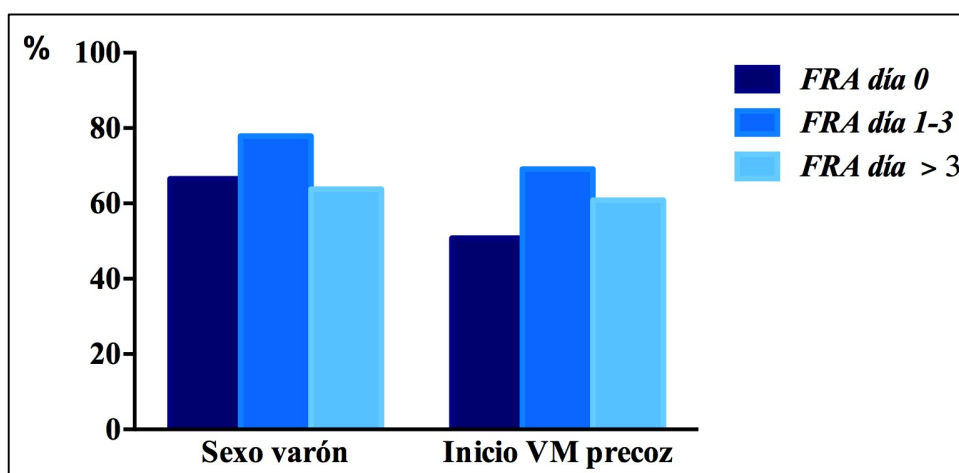


Figura 20. Variables cualitativas cuya asociación es estadísticamente significativa según el momento diagnóstico de FRA.

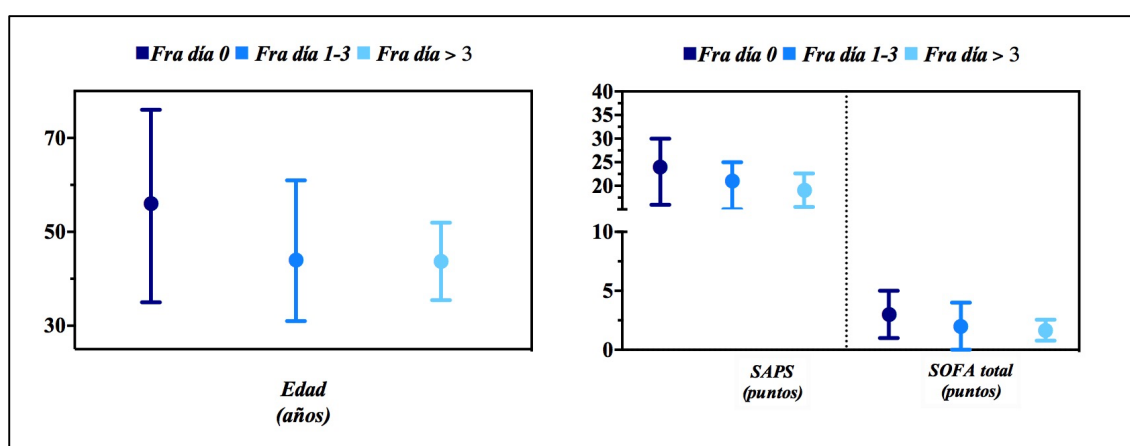


Figura 21. Variables cuantitativas cuya asociación es estadísticamente significativa según el momento diagnóstico de FRA.

Los valores son mediana y rango intercuartil.

Tabla 21. Características relacionadas con la quemadura según el momento diagnóstico de FRA

Variables	FRA día 0 (n= 179)	FRA día 1-3 (n=149)	FRA día >3 (n=138)	p*
Mecanismo Quemadura:				
Llama	136 (76,0)	107(71,8)	92 (66,7)	0,112
Deflagración	18 (10,1)	17 (11,4)	8 (5,8)	
Eléctrica	8 (4,5)	12 (8,1)	18 (13,0)	
Contacto	3 (1,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	
Química	2 (1,1)	3 (2,0)	3 (2,2)	
Superficie total quemadura(%)	22 (15-34)	28 (14,5-43,5)	28 (15-45,5)	0,072
Quemadura profunda (%)	10 (4-20)	10 (2-26)	12 (4-25)	0,929

Las variables cualitativas se representan n(%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

*p: significación estadística de la diferencia entre los 3 grupos de FRA según el momento diagnóstico.

Tabla 22. Relación del momento diagnóstico de FRA con mortalidad, TRS e infección

	Pacientes con FRA (n=466)			<i>p</i> *
	Momento diagnóstico			
	1	2	3	
	n=179 (38,4)	n=149 (32)	n=138 (29,6)	
Mortalidad	34 (19,0)	22 (14,8)	24 (17,4)	0,598
Necesidad TRS	10 (5,6)	4 (2,7)	13 (9,4)	0,050
Infección	84 (46,9)	55 (36,9)	69 (50,0)	0,061

Las variables cualitativas se representan *n* (%) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

**p*: significación estadística de la diferencia entre los 3 grupos de FRA según el momento diagnóstico

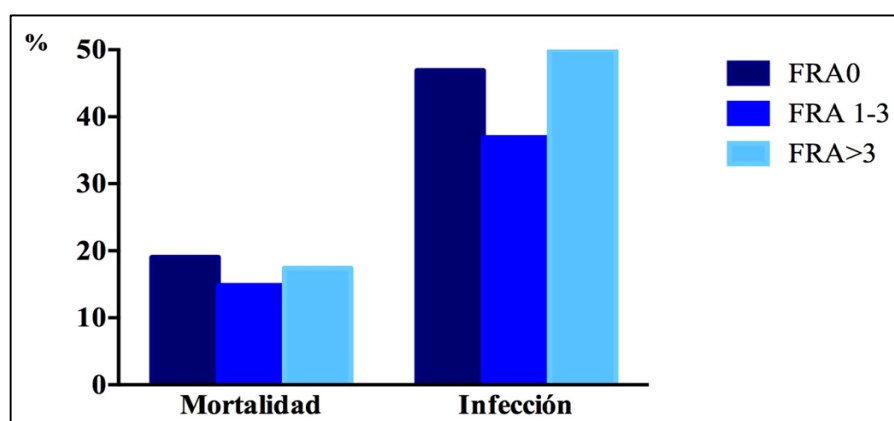


Figura 22. Relación entre el FRA según su momento diagnóstico con mortalidad, TRS e infección.

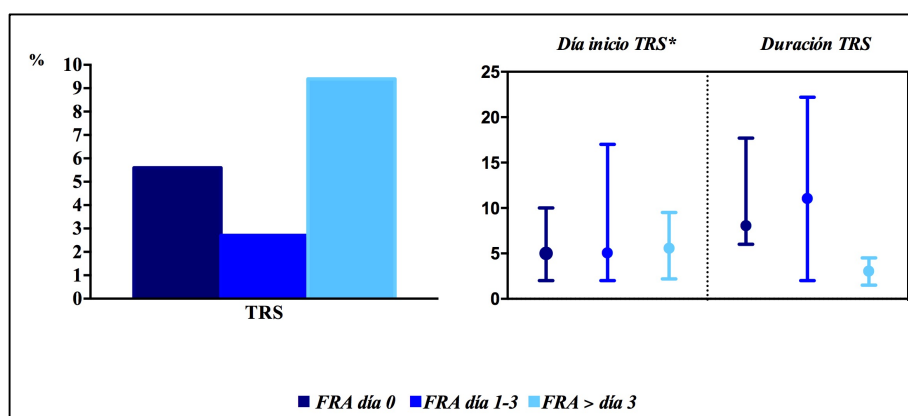


Figura 23. Relación FRA según su momento diagnóstico con TRS.

ii. Características del episodio de FRA según el momento de su diagnóstico

Tras agrupar a los pacientes según su momento diagnóstico y estudiar sus principales diferencias en cuanto a perfil clínico del paciente, nos planteamos si existían diferencias entre los FRA diagnosticados en los tres momentos (día 0, día 1-3, día >3) y diferentes características del episodio: criterio diagnóstico utilizado (analítico versus diuresis), estadio en el momento del diagnóstico, estadio máximo alcanzado durante la evolución y duración del episodio.

Respecto al **criterio diagnóstico** utilizado (Fig. 24), el diagnóstico de FRA día 0 se realizó fundamentalmente con el criterio de diuresis y el analítico. Sin embargo, en el caso de FRA día 1-3 y FRA día >3, el criterio diagnóstico más importante fue claramente el analítico. Es destacable que muy pocos pacientes fueron en general diagnosticados utilizando ambos criterios (diuresis y analítico). Sólo en el caso de FRA día 0 se encontró una proporción significativa (alrededor del 10%) de pacientes que fueron diagnosticados utilizando de forma simultánea ambos criterios (analítico y diuresis). Respecto al estadio diagnóstico, en todos los grupos el 1 fue el más frecuente. El mayor número de pacientes con estadio 3 en el momento del diagnóstico lo encontramos en el diagnóstico a partir del día 3.

En cuanto al **estadio máximo** alcanzado en su evolución, de nuevo es el 1 el mayoritario en todos los grupos, y el 3 se alcanza más frecuentemente en el grupo de diagnóstico tardío. Por tanto, el estadio 3 (considerado de peor pronóstico) es más prevalente en el FRA día >3 y algo mayor en FRA día 0 respecto al FRA día 1-3.

La **duración** es mayor en el FRA día 0 (que presenta una mayor proporción de casos con duración ≥ 3 días, en comparación con FRA día 1-3 y FRA >3). Los tres tipos de FRA (día 0, día 1-3, día >3) fueron posteriormente caracterizados de acuerdo con su relación con desenlaces desfavorables (Fig. 25, Tabla 23). Los tres tipos se asociaron con una mayor mortalidad, que no difirió entre los diferentes tipos. La necesidad de TRS presenta una tendencia a ser mayor en los casos de FRA día 0 y FRA día >3 en comparación con FRA día 1-3 (Fig. 25). Finalmente, la relación con infección sólo fue estadísticamente significativa (al menos en el análisis univariante) en los caso de FRA día 0 y FRA día >3 que en los casos de FRA días 1-3.

Caracterizamos pues, el FRA en el enfermo quemado crítico en tres tipos según el momento en el que se realiza el diagnóstico (día 0, día 1-3, día >3). Estos tres tipos de FRA difieren en edad, gravedad (SAPS, SOFA), necesidad de TRS, riesgo de infección.

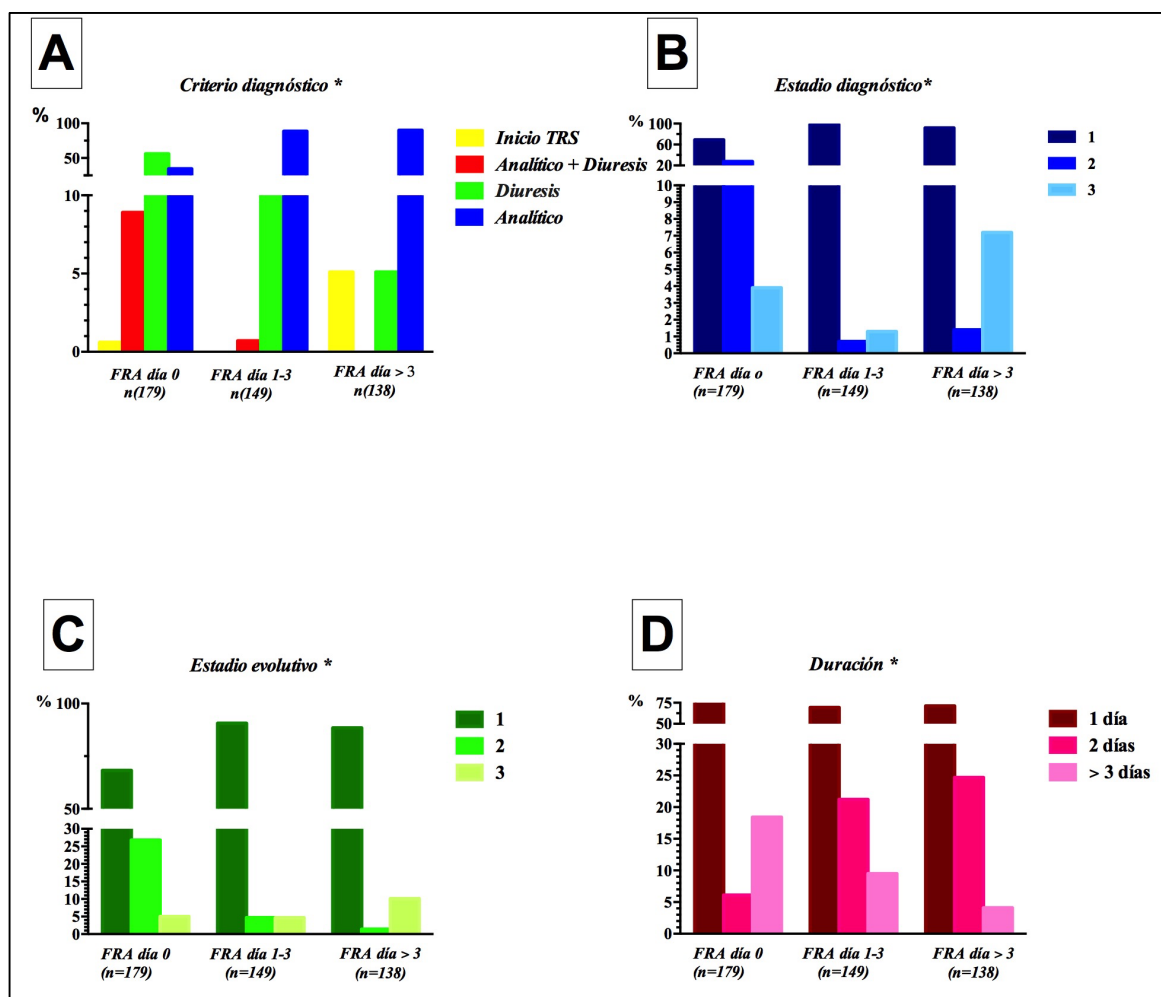


Figura 24. Caracterización del momento diagnóstico de FRA según el criterio diagnóstico utilizado, estadio diagnóstico, evolutivo y duración episodio de FRA.

* $p < 0,05$ entre los distintos momentos diagnósticos de FRA.

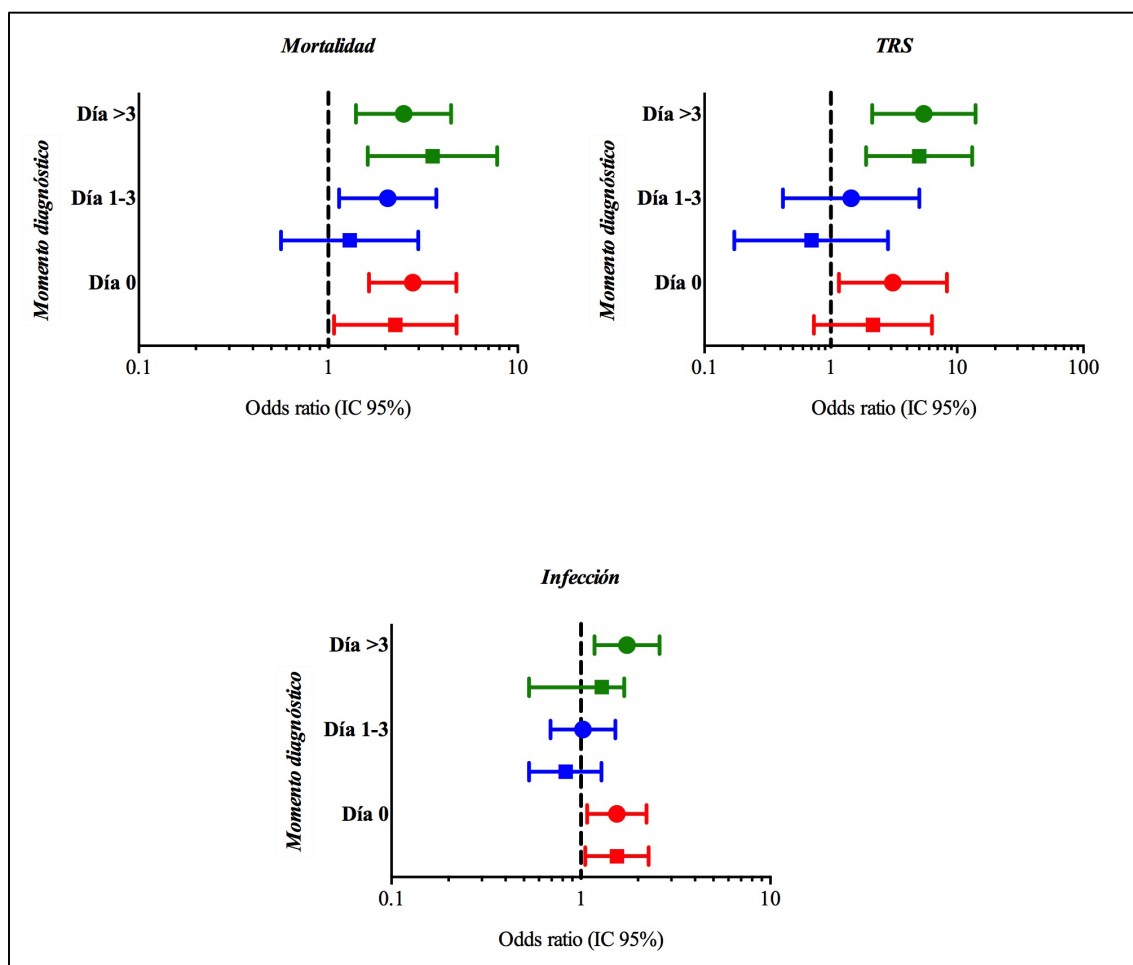


Figura 25. Relación del FRA según su momento diagnóstico con mortalidad, TRS e infección.

En la figura se representan las OR cruda (●) de la asociación del diagnóstico diario de FRA cada uno diferentes desenlaces: mortalidad (A), TRS (B) e infección (C).

En la tabla 23 se muestran los valores numéricos de OR correspondientes a la figura 25.

Tabla 23. Valores OR cruda y ajustada de la relación entre duración del episodio de FRA con mortalidad, TRS e infección

		Mortalidad		TRS		Infección	
		OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada	OR cruda	OR ajustada
Momento diagnóstico	Día 0	2,790	2,259	3,102	2,151	1,547	1,549
		(1,639-4,749)	(1,074-4,752)	(1,161-8,290)	(0,733-6,316)	(1,078-2,221)	(1,055-2,274)
		2,061	1,297	1,446	0,698	1,024	0,826
	Día 1-3	(1,142-3,719)	(0,563-2,984)	(0,417-5,015)	(0,172-2,832)	(0,691-1,518)	(0,532-1,283)
		2,505	3,546	5,453	5,001	1,750	1,692
		(1,401-4,477)	(1,615-7,784)	(2,128-13,972)	(1,903-13,143)	(1,179-2,597)	(1,094-2,615)
	Día >3						

4. FACTORES PREDICTIVOS DE FRA, MORTALIDAD Y TRS

4.1. Predicción de mortalidad

El modelo predictivo de mortalidad se desarrolló de acuerdo con la metodología descrita, partiendo de un modelo máximo de 13 variables (ver Material y Métodos). El modelo predictivo incluyó finalmente variables conocidas como asociadas íntimamente a la mortalidad en pacientes quemados: **edad, SAPS II, extensión de la quemadura profunda, necesidad de ventilación mecánica ≤ 72 h y sexo**. El diagnóstico de **FRA** permaneció también en el modelo predictivo.

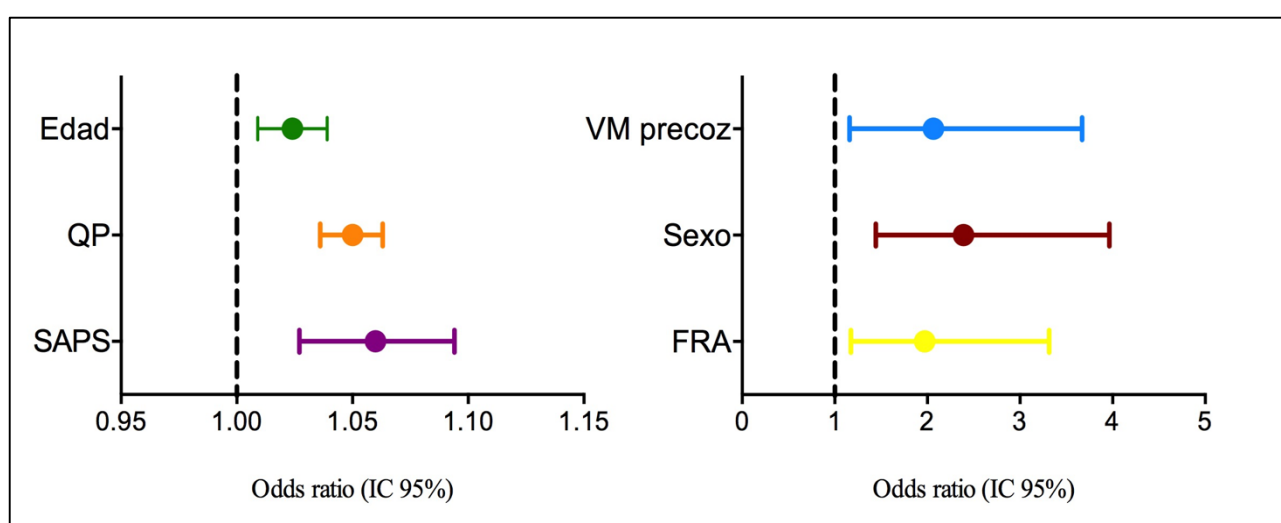


Figura 26. Factores de mortalidad.

Las propiedades predictivas del modelo (discriminación y calibración) vienen indicadas por el área bajo la curva ROC (**discriminación**) y por el valor de p en el test de Hosmer-Lemeshow (**calibración**). El valor de área bajo la curva ROC fue de 0,848, significativamente diferente de 0,5, lo cual indica que discrimina de forma significativa. Por otro lado, el valor del área es alto, indicando una elevada capacidad discriminativa del modelo (figura 27).

La calibración del modelo fue muy buena, como lo indica el valor de $p=0,506$ (test de Hosmer-Lemeshow) (tabla 24).

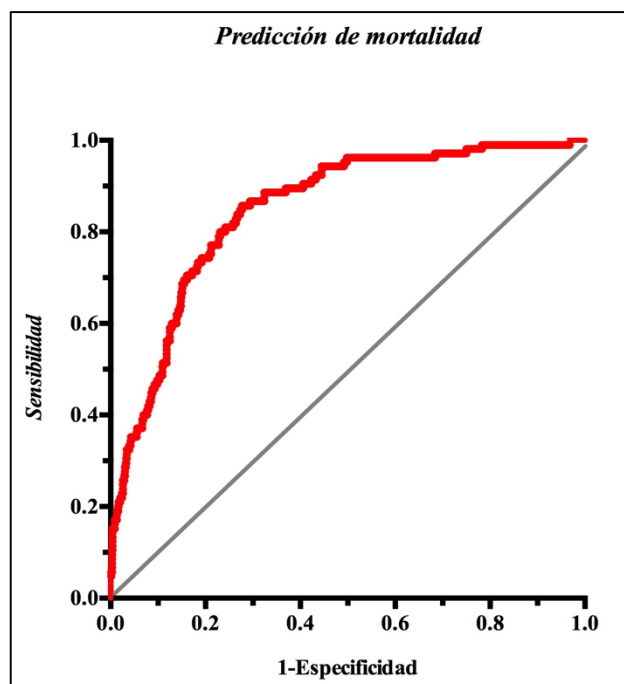


Figura 27. Área bajo la curva ROC del modelo predictivo de mortalidad

El valor del área bajo la curva fue de $0,848 \pm 0,19$
(IC 95%: 0,810-0,885) ($P < 0,001$).

Tabla 24. Modelo predictivo de mortalidad

Variables	B	E.E	Wald	p	OR	IC(95%)
SAPS	.058	.016	12.892	.000	1.060	1.027-1,094
Edad	.023	.007	10.036	.002	1.024	1.009-1,039
Sexo	.872	.258	11.409	.001	2.391	1.442-3,965
Quemadura profunda	.048	.007	53.604	.000	1.050	1.036-1,063
Diagnóstico de FRA	.679	.265	6.580	.010	1.972	1.174-3,314
Inicio VM precoz	.725	.294	6.098	.014	2.065	1.161-3,670
Constante	-6.679	.563	140.796	.000	.001	

4.2. Predicción de FRA

El modelo predictivo de FRA, desarrollado de acuerdo con la metodología descrita y partiendo de un modelo máximo de 12 variables (ver Material y Métodos) incluyó finalmente las variables **edad**, **SOFA respiratorio** y **SOFA cardiovascular**. El resto de las variables incluidas en el modelo máximo distaban mucho de la significación estadística.

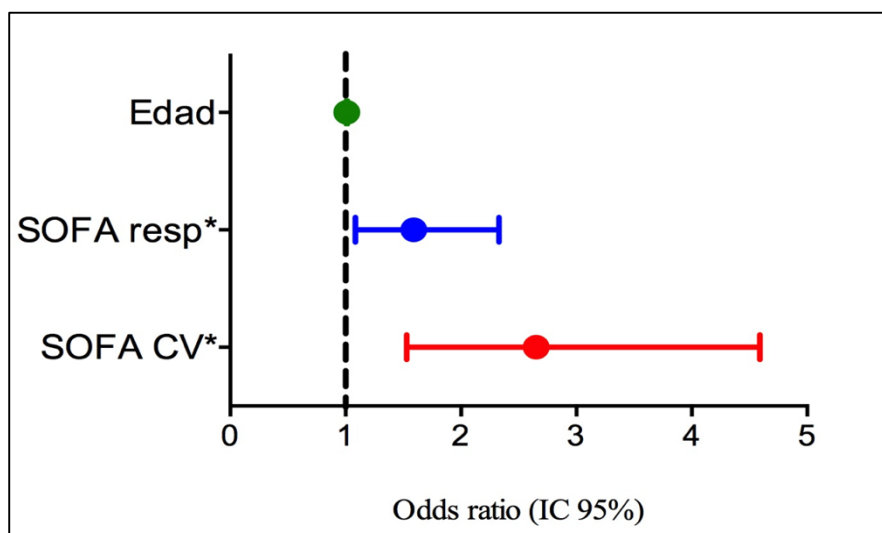


Figura 28. Factores predictivos de FRA.

Se estudiaron las propiedades predictivas del modelo (discriminación y calibración). El valor de área bajo la curva ROC fue de 0,610, significativamente diferente de 0,5, lo cual indica que el modelo discrimina de forma significativa. Sin embargo, el valor 0,610 es bajo. La introducción de otras variables en el modelo no mejoró la capacidad de discriminación pues, como se ha observado previamente, las variables no incluidas en el modelo distaban mucho de la significación estadística.

Sin embargo, la calibración del modelo fue muy buena, como lo indica el valor de $p=0,796$ (test de Hosmer-Lemeshow).

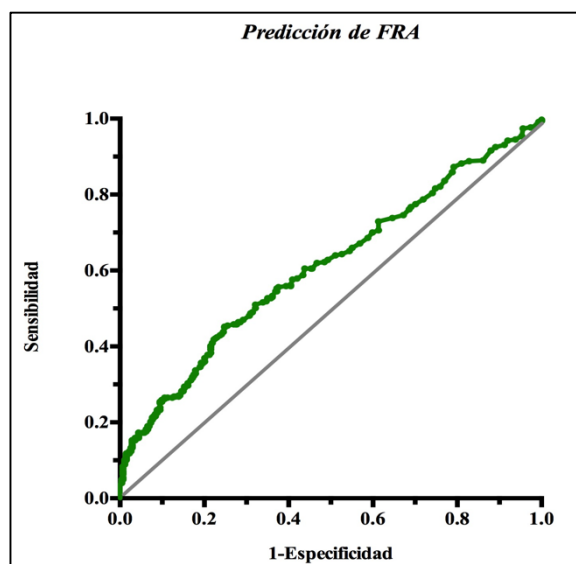


Figura 29. Área bajo la curva ROC del modelo predictivo de FRA.

El valor del área bajo la curva fue de 0,610 \pm 0,22 (IC 95 %) 0,566-0,654 ($P < 0,001$).

Tabla 25. Modelo predictivo de FRA

Variables	B	S.E.	Wald	p	OR	IC (95%)
Edad	.011	.004	6.248	.012	1.011	1.002-1.020
SOFA respiratorio	.463	.195	5.650	.017	1.589	1.085-2.328
SOFA cardiovascular	.975	.280	12.094	.001	2.650	1.530-4.591
Constante	-.502	.218	5.301	.021	.606	

$p=0,796$ (Hosmer-Lemeshow)

4.2. Predicción de TRS

Para diseñar el modelo de predicción de TRS se consideraron en el modelo máximo sólo las variables edad, extensión de la quemadura profunda, necesidad de ventilación mecánica en ≤ 72 h tras ingreso y SAPS II, dada la limitación del número máximo de variables impuesta por el número de eventos (en este caso el número de pacientes que precisan TRS).

Por otro lado, como es exigido por el sentido clínico de la pregunta que se plantea (i.e, predicción de TRS en pacientes con FRA), se incluyeron para el desarrollo del modelo sólo los pacientes con FRA, eliminando del análisis los pacientes sin FRA (figura 30).

El modelo predictivo de TRS incluyó sólo la variable **extensión de la superficie quemada profunda**. Puesto que la variable anterior que es eliminada en el proceso de modelización es el **SAPS II**, y su valor de p era casi significativo ($p=0,072$), se analizaron las propiedades de ambos modelos: el que incluye la superficie quemada profunda y el que incluye la superficie quemada profunda y el SAPS II.

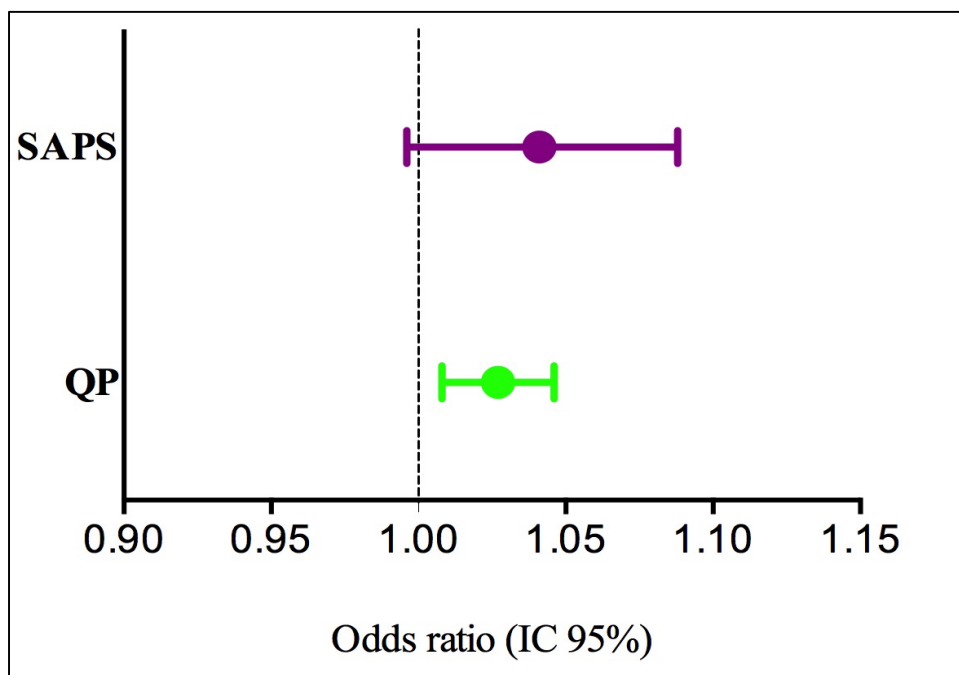


Figura 30. Factores predictivos de TRS en pacientes con FRA.

El modelo estrictamente significativo (extensión de la superficie quemada profunda) presentó un valor significativamente diferente de 0,5 del área bajo la curva ROC, pero el valor resulta notablemente bajo (0,679). El área mejora discretamente (de forma no significativa) añadiendo al modelo el SAPS II (área 0,724) (figura 31).

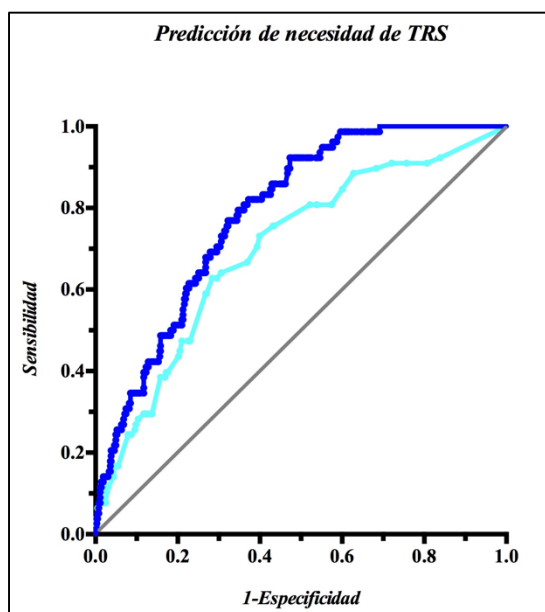


Figura 31. Área bajo la curva ROC del modelo predictivo de TRS.

En la figura se representan dos áreas según se consideró en el modelo:

- La extensión de la superficie quemada profunda (■)

El valor del área bajo la curva fue de 0,679 \pm 0,053 (IC 95%: 0,574-0,784)($p=0,003$).

-La extensión de la superficie quemada profunda y el SAPS(■)

El valor del área bajo la curva fue de 0,724 \pm 0,037 (IC 95 % 0,652-0,796($p<0,001$).

Por otro lado, la capacidad de calibración del modelo que incluye la extensión de la superficie quemada profunda fue buena ($p=0,451$, test de Hosmer-Lemeshow). Sin embargo, la calibración del modelo que incluye extensión de la superficie quemada profunda y SAPS II (modelo que discrimina discretamente mejor) fue notablemente deficiente con un valor de $p<0,1$ del test de Hosmer-Lemeshow.

Tabla 26. Modelo predictivo de TRS considerando la superficie de quemadura profunda

Variables	B	E.E.	Wald	p	OR	IC (95%)
Quemadura profunda	.026	.009	7.783	.005	1.026	1.008 1.045
Constante	-3.395	.316	115.556	.000	.034	

$p=0,451$ (Hosmer-Lemeshow)

Tabla 27. Modelo predictivo de TRS considerando la superficie de quemadura profunda y SAPS

Variables	B	E.E.	Wald	p	OR	IC(95%)
SAPS	.040	.022	3.248	.072	1.041	.996 1.088
Quemadura profunda	.026	.009	7.675	.006	1.027	1.008 1.046
Constante	-4.337	.650	44.498	.000	.013	

$p=0,097$ (Hosmer-Lemeshow)

5. RESUMEN DE RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 840 pacientes, en su mayoría varones (71,5%), con una mediana de edad de 44 (31-61) años. La principal comorbilidad asociada fue la hipertensión en un 12,1%. Un 62% precisó ventilación mecánica (VM), y en un 34,6% se diagnosticó inhalación. La mortalidad fue 13% (109 pacientes), la prevalencia de infección del 41 % (344 pacientes) y 466 pacientes (55,5%) fueron diagnosticados de FRA según los criterios KDIGO. Los pacientes con FRA se caracterizaron, respecto a los pacientes sin FRA por: mayor edad (46 [32-66] vs 42 [28-55] años), HTA asociada (14,6 vs 9,1%), estancia en UGQ (19 [10-35] vs 15 [8-29] días); peores *scores* pronósticos (SAPS y SOFA), mayor mortalidad (17,2% vs 7,8%), infección (44,6% vs 34,6%) ($p<0,05$ para todas las comparaciones). La necesidad de TRS de la muestra global fue del 4%. Los tres principales desenlaces (mortalidad, TRS e infección) se relacionaron de forma significativa con el diagnóstico de FRA en el análisis multivariante.

Entre los pacientes con FRA, la mayoría (68,2%) se diagnosticó por un solo criterio (analítico). La asociación de la diuresis como criterio diagnóstico adicional, se asoció con mayor mortalidad y mayor riesgo de TRS. El estadio evolutivo más prevalente fue el estadio 1(81,3%). En general, se observó una tendencia a peor asociación con desenlaces desfavorables con estadios más avanzados. La duración más frecuente fue 1 día (71,1%). La duración de 1 día se asoció de forma independiente a mayor mortalidad, y tanto la mortalidad como el riesgo de TRS aumentaron progresivamente con duraciones más prolongadas. Un 38,4% de los FRA se diagnosticó el día del ingreso, siendo este grupo el que mostró mayor asociación en general con los tres desenlaces desfavorables (mortalidad, TRS e infección).

Los factores predictivos encontrados fueron: para mortalidad, SAPS, edad, sexo, extensión de la quemadura profunda, FRA, inicio de VM precoz; para FRA, edad, SOFA respiratorio y SOFA cardiovascular en el momento del ingreso; para TRS, SAPS y extensión de la quemadura profunda.

En la siguiente tabla se resume la significación estadística de la asociación de diferentes variables relacionadas con el episodio de FRA (criterio diagnóstico, estadio, etc...) con los desenlaces de interés analizados. La significación estadística de los diferentes análisis (univariantes y mutivariantes) indica que el intervalo de confianza de la odds ratio para la asociación correspondiente no incluye al valor 1 (en comparación a pacientes sin FRA).

		<i>Mortalidad</i>	<i>TRS</i>	<i>Infección</i>
<i>Diagnóstico de FRA</i>				
<i>Criterio diagnóstico</i>	Analítica			
	Diuresis			
	Analítica y diuresis			
	Inicio TRS			
<i>Estadio Evolutivo</i>	1			
	2			
	3			
<i>Duración FRA</i>	1 día			
	2 días			
	≥ 3 días			
<i>Momento diagnóstico</i>	Día 0			
	Día 1-3			
	Día >3			

■ Estadísticamente significativo en análisis multivariante

■ Estadísticamente significativo en análisis univariante

□ Estadísticamente no significativo

VIII. DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en analizar la epidemiología del FRA en una serie grande de pacientes quemados críticos, y en demostrar la relevancia clínica del diagnóstico de FRA, utilizando por primera vez los criterios KDIGO de forma estricta en esta población. Los principales hallazgos de este estudio son (i) la comprobación de la asociación independiente del FRA con desenlaces clínicos desfavorables; (ii) la demostración de la importancia del criterio de diuresis para el diagnóstico de FRA; (iii) la demostración de la gravedad de estadios aparentemente leves y de episodios de corta duración de FRA; y (iv) la definición del diferente perfil clínico de tres tipos de FRA diagnosticados de acuerdo con tres momentos definidos de forma objetiva.

▪ CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Cuando se plantea la realización de un estudio de FRA, en cualquier población, el investigador se enfrenta a varios problemas: i. Falta de consenso en la definición ideal a utilizar. ii. Utilización previa de definiciones que se basan en el uso de la Crs como marcador, con las limitaciones que ello implica por ser un marcador tardío de daño renal. iii. Necesidad de estimar la Cr basal previa al ingreso, valor desconocido en la mayor parte de los casos, y necesario para la aplicación de los recientes criterios KDIGO para la clasificación de FRA. iv. La no consideración en numerosos estudios previos del criterio de diuresis para el diagnóstico de FRA, pues se trata de una información con frecuencia no disponible de forma electrónica y que requiere por tanto una revisión manual de la historia clínica. v. Amplia bibliografía con criterios muy diversos y en ocasiones arbitrarios sobre el FRA.

Cuando además se quiere realizar el estudio sobre una población muy específica, como la de nuestro estudio (pacientes quemados críticos), la interpretación de los resultados presenta dificultades adicionales: i. Escasez de grandes estudios epidemiológicos previos sobre FRA en población de pacientes quemados ii. Ausencia de validación de criterios KDIGO en esta población. iii. Aplicación del criterio analítico KDIGO con ausencia del valor de la Cr basal previa. iv. Discrepancia de los criterios de inclusión en los diferentes estudios (e.g, superficie quemada exigida para la inclusión, etc,...).

El criterio analítico, según la clasificación KDIGO, se basa en determinación de Crs, más que en el FG, que es considerado en el RIFLE. El diagnóstico de FRA viene determinado por una elevación de 0,3 mg/dl de la Crs basal en un periodo de 48 horas. Uno de los principales problemas en la utilización de este criterio radica en el valor más adecuado a

considerar como Cr basal, como se comentó previamente de una forma más extensa (ver Introducción).

Es necesario el conocimiento de la Crs previa al ingreso, valor desconocido con frecuencia, sobre todo en una población joven sin previas visitas médicas. En ese supuesto, los métodos utilizados a lo largo de los años han sido diversos, sin que ninguno de ellos sea considerado el gold estándar.⁴⁰

La mayoría de los trabajos epidemiológicos sobre el FRA abordan el problema calculando la Cr basal, según MDRD, asumiendo un FG ≥ 75 min y ajustado a las características demográficas, obteniéndose así una estimación de la Cr basal.^{14,25,33,66} Aunque aproximación ha sido validada por numerosos estudios, algunos estudios reconocen que este método sobre-estimar el diagnóstico de FRA⁶⁶, y otros justo lo contrario⁴⁴. En estudios clínicos y epidemiológicos el objetivo principal es detectar el mayor número de casos posible, dadas las implicaciones pronósticas que implica. Por estos motivos, al plantear nuestro trabajo, con la aplicación de los nuevos criterios KDIGO, decidimos seguir sus recomendaciones de estimación de la Cr basal, que consiste en asumir un FG ≥ 75 ml/min/1,73m² calculado según la fórmula MDRD.^{14,33} Por ello, todos los resultados comentados a continuación deben ser valorados en este contexto.

Con todas estas premisas, planteamos realizar un estudio retrospectivo sobre la relevancia clínica del diagnóstico de FRA en una muestra de 840 pacientes quemados. Las distintas clasificaciones funcionales, incluida la más recientemente publicada (KDIGO), han demostrado ser válidas en la predicción de mortalidad en pacientes hospitalizados, pacientes críticos o postoperados tras cirugía cardíaca^{35-39,41,42}

Todas ellas se basan únicamente en criterios analíticos y/o de diuresis. La clasificación KDIGO aportó cambios, respecto a las previas, relacionados fundamentalmente con el criterio analítico (variaciones en la Crs), sin modificación del criterio de diuresis. Como se comentó ampliamente en la introducción, el uso de la Cr sérica puede dar lugar a errores diagnósticos, por la amplitud de circunstancias en las que puede variar su concentración. Por otro lado, la utilización de la diuresis como criterio diagnóstico está poco extendida en la práctica clínica diaria por la dificultad de su recogida. Por todo ello, los cambios que aporta la clasificación KDIGO no parecen ser suficientes para caracterizar de una forma adecuada el espectro de tipos de FRA (según su severidad) que pueden observarse en la práctica clínica diaria. Numerosos expertos defienden en la actualidad la utilización de criterios diagnósticos que se basen en factores relacionados

con las características clínicas del episodio de, fáciles de determinar en la práctica clínica diaria, y que mejoren la capacidad de predicción de desenlaces desfavorables como la mortalidad.^{11,192} Entre dichos factores se encuentran la duración, la severidad y el momento diagnóstico del FRA. Son pocos los trabajos que abordan el estudio del FRA considerando todos estos factores de forma conjunta. Por eso, en nuestro trabajo, planteamos estudiarlos y analizar la relación de cada uno de ellos con tres desenlaces desfavorables (mortalidad, TRS e infección). Las preguntas concretas que nos planteamos al inicio del estudio, fueron las siguientes:

- ¿Se asocia el diagnóstico de FRA, en pacientes quemados graves, a desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS o desarrollo de infección)?
- ¿El criterio diagnóstico utilizado (analítico *versus* diuresis), el estadio máximo alcanzado o la duración del episodio de FRA, tiene importancia en la asociación con dichos desenlaces?
- ¿El momento del diagnóstico del FRA (precoz *versus* tardío) define perfiles de pacientes distintos?

Una vez analizadas dichas preguntas estudiamos los factores predictivos del FRA, mortalidad y necesidad de TRS.

Antes de comentar los resultados más destacables de nuestro estudio, conviene recordar que resulta especialmente difícil compararlos con otros estudios, dado que no existe en nuestro conocimiento, ningún trabajo realizado en el paciente quemado, sobre el diagnóstico de FRA, utilizando criterio KDIGO, con nuestro mismo abordaje en un número tan elevado de pacientes.

▪ **DATOS EPIDEMIOLOGICOS MÁS RELEVANTES DE NUESTRA MUESTRA**

Se estudiaron 840 pacientes, cuyas características son las propias de la población en estudio: pacientes jóvenes (edad mediana 44 años [31-61]), y predominancia de varones (71,5%). La hipertensión fue la principal comorbilidad asociada (12,1%). La mediana de la estancia en UGQ fue de 17 (9-32) días, con una tasa de mortalidad global asociada del 13%. Un 55,5% de los pacientes fue diagnosticado de FRA, la mayoría de ellos varones (69,3%) con una mediana de edad mayor que los pacientes sin FRA (46 vs 42 años), estancia en UGQ también superior que en los pacientes sin FRA (19 vs 15 días). Otras diferencias a destacar entre los pacientes con FRA y sin FRA son mayor necesidad de VM (no relacionada con una mayor prevalencia de inhalación) e índices pronósticos

(SPAS y SOFA total) el día del ingreso más elevados.

Para poder comparar estas cifras con estudios publicados previamente hay que diferenciar bien la época en la que estudio fue realizado y los criterios utilizados en el diagnóstico de FRA. En la revisión sistemática realizada por *Brusselsaers y cols*¹⁶⁴ en la que se revisaron 57 artículos publicados desde año 1960 se encuentra una prevalencia media de FRA del 14,5%, con una variabilidad muy amplia (0,2-64,1%) según el criterio diagnóstico utilizado y la STQ considerada. La proporción es más elevada en aquellos estudios que utilizan criterios diagnósticos muy sensibles pero poco específicos y que incluyen pacientes con STQ >60%.

Desde la aparición del primer trabajo publicado en la literatura en adultos quemados en el año 1965 hasta la aparición del sistema RIFLE en el año 2004 la prevalencia de FRA varía, según el criterio utilizado, entre un 0,7 a un 68%. La prevalencia más elevada corresponde a un estudio realizado por *Sheridan y cols*¹⁹³ en el que se utilizaron ambos criterios diagnósticos analítico y diuresis.

Desde la aparición del sistema RIFLE en al año 2004, hay algunos trabajos realizados en el paciente quemado en los que la prevalencia media del diagnóstico de FRA es 26,6% y la mortalidad media de los pacientes con FRA es 34,9%. El estudio con mayor número de pacientes, aplicando el sistema RIFLE, fue el publicado por *Coca y cols*¹⁹⁴ en el año 2007 (n=304). En él se incluyeron pacientes con STQ >10% y el diagnóstico de FRA se fundamentó únicamente en criterios analíticos. Estos autores encontraron una prevalencia de FRA del 26,6% (n=81) con una mortalidad asociada del 28% (n=27). La STQ en los pacientes estudiados fue del 27%. La mayoría de los pacientes con FRA fueron varones con una edad media de 45±18 años. Entre las principales comorbilidades asociadas a los pacientes que desarrollaron FRA fue la DM (5%). Un 40% de los pacientes cumplía criterio de sepsis y 35% fue diagnosticado de inhalación. En general los pacientes con FRA, en comparación con los FRA, tuvieron más necesidad de VM, mayor duración de la misma y estancia hospitalaria más prolongada. La tasa de mortalidad global fue del 13%. Otros estudios de la época como el de *Lopes y cols*¹⁹⁵ en el que se incluyeron 126 pacientes, la prevalencia de FRA fue discretamente mayor (36%).

Tras el desarrollo de la clasificación KDIGO, el estudio de mayor tamaño muestral en el paciente crítico adulto, publicado hasta el momento es el *AKI-EPI study*.¹³⁵ Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico en el que se evaluaron un total de 1802 pacientes cuyo objetivo principal fue determinar la epidemiología del FRA diagnosticado en la primera

semana de ingreso en UCI. Los pacientes eran en su mayoría varones (64,4%) de edad media 63 años. Se diagnosticó de FRA en un 57,3% de los pacientes. La principal comorbilidad asociada en dichos pacientes fue la HTA (53,8%). Los pacientes con FRA tenían puntuación más elevada del score SAPS III. La estancia media de la muestra general fue de 5 días, y en los pacientes con FRA la media se elevó hasta 6 días.

En el paciente quemado, existen muy pocos trabajos de gran tamaño muestral tras el desarrollo de KDIGO. Sólo el estudio de *Clemens et al* (n=830), sobre la interacción entre FRA y síndrome de distress respiratorio, incluye un tamaño muestral semejante al de nuestro estudio. Su incidencia de FRA fue del 48,2%.¹⁶⁸

Otro estudio *Kuo y cols* con una población pequeña a estudio (n=145), utilizó también criterios KDIGO (analítica y diuresis) para el diagnóstico de FRA en los pacientes quemados con una media de STQ del 47,9%. La incidencia de FRA fue del 35,8%. Las principales características diferenciadoras entre los pacientes con FRA fueron: sexo varón (73,7%), principal comorbilidad la diabetes (12,3%) y la media de STQ fue del $60,5 \pm 3,3\%$, siendo el principal mecanismo implicado la llama. Tanto la media de estancia hospitalaria (43,6 días en pacientes con FRA), como el SOFA fue superior a la de los pacientes sin FRA.¹⁹⁶

Si tenemos en cuenta los estudios previos, en comparación con el nuestro se podría decir que nuestros pacientes tenían edad media similar a estudios previos en población quemada, y menor a la del paciente crítico en general. La estancia en UGQ entre los pacientes con FRA fue más elevada que en los pacientes sin FRA (19 vs 15 días), pero en general menor a la de otros estudios. Se observaron diferencias similares en cuanto a *scores* pronósticos, necesidad de VM, comparado el grupo FRA respecto al grupo no FRA. La asociación con la VM es conocida desde hace años, reconociéndose la VM como un factor de riesgo de desarrollo de FRA.¹⁴³ A diferencia de otros estudios, en nuestro estudio no se observaron diferencias en el diagnóstico de inhalación. En general se podría concluir que las principales similitudes de nuestro estudio frente a otros realizados en población de críticos al comparar pacientes con y sin FRA son: el grupo de FRA es de mayor edad, presenta índices pronósticos más elevados al ingreso, y la principal comorbilidad asociada es la HTA (similar al AKI-EPI study). La estancia media y necesidad de VM es mayor en grupo de FRA.

En nuestro estudio, el número de pacientes diagnosticados de FRA fue similar a otros estudios de similar tamaño muestral con la utilización de criterios KDIGO. Por un lado,

en el *AKI-EPI study* realizado en la población de enfermos críticos en general se reporta una prevalencia del 57,3%, similar ala de nuestro trabajo (55,4%) y también utilizando ambos criterios diagnósticos (analítica vs diuresis).¹³⁵ Mientras que en único trabajo realizado en población de quemados de gran tamaño muestral (n=830), se describen cifras de diagnóstico de FRA del 48,2%, utilizando únicamente criterio analítico.¹⁶⁸ Estos resultados indican una prevalencia superior a la descrita por otros estudios que utilizaban otras clasificaciones funcionales. En concreto, en la población quemada, con la utilización del criterio RIFLE, la prevalencia media de FRA descrita en una revisión sistemática fue del 14,5%. Si se consideran sólo los estudios que utilizaron criterio analítico en el diagnóstico la prevalencia varió del 18% al 49%. Tan sólo en el estudio de *O'Mara y cols* se describe una prevalencia que alcanza el 60% utilizando el criterio de diuresis para el diagnóstico.¹⁹⁷

El leve aumento de prevalencia, descrito por nuestro estudio y otros similares tras la aparición de KDIGO puede explicarse por dos motivos: i. Por un lado, la utilización de criterios KDIGO aumenta sensibilidad en el diagnóstico.¹³⁵ ii. La ausencia de un criterio de exclusión en relación a la proporción de la STQ, siendo la mediana de nuestro estudio de 24% (15%-40%). En los estudios previamente mencionados suelen considerar como criterio de inclusión sólo STQ >20-30%, siendo en el de *O'Mara* >60%.

Respecto a la tasa de mortalidad asociado al FRA, nuestras cifras son inferiores (17,2%) a la de otros trabajos publicados que describen una mortalidad en torno al 28%-100%, siendo los casos de mayor mortalidad los de quemadura severa.¹⁶⁴ Una de las probables razones para justificar esta cifra menor en nuestra serie se deba a lo comentado previamente de la STQ. Probablemente nuestra menor mortalidad sea debida, en parte, a que se incluyeron en el trabajo todos los pacientes independientemente de su STQ.

Los pacientes fallecidos de nuestro estudio se caracterizaron, en comparación con los supervivientes, por diferencias entre los ingresos y el balance acumulado diario, siendo más elevado en los pacientes fallecidos que en los vivos. La menor mortalidad de nuestros pacientes en comparación con la publicada en otros estudios sugiere que esta diferencia no se debe a un exceso de resucitación (que podría estar implicado en una mayor mortalidad) sino que la resucitación resulta adecuada y se asocia de hecho con menor mortalidad. En nuestro estudio el balance en los pacientes con FRA fue significativamente mayor al de los pacientes sin FRA, asociación previamente descrita.^{198,199} Si esta relación es debida a que el balance positivo es un marcador de gravedad o es causal no ha sido

determinado.

▪ RELEVANCIA CLINICA DEL DIAGNÓSTICO DE FRA

El FRA es un síndrome ampliamente estudiado desde la antigüedad ⁶ y llama la atención que actualmente sigue siendo uno de los principales focos de investigación en el paciente hospitalizado y, más en concreto, en el paciente crítico, por la alta morbi-mortalidad asociada. Su incidencia mundial continúa siendo muy elevada con importantes costes asociados.^{8,12,13,17,75} La sistematización en el diagnóstico, lograda a partir de las clasificaciones funcionales, ha sido un paso importante, pero siguen sin aclararse aspectos fundamentales como son los factores principales implicados en su aparición, y el perfil de la población en riesgo para desarrollar FRA o sus desenlaces asociados. Otro factor que añade complejidad al estudio del FRA es que en la mayoría de las ocasiones, más en el paciente crítico, el FRA no es una condición aislada, sino que suele formar parte de un síndrome más complejo que implica la disfunción de otros órganos de forma concomitante (i.e. sepsis, FMO, etc...). Por este motivo, entre otros, es difícil valorar la relación con desenlaces desfavorables. Actualmente, en los trabajos de investigación ha cambiado el paradigma del FRA, estando todavía sin resolver el paradigma *critically ill patients do not die with AKI, most importantly they die from AKI*.⁹

Considerando estas premisas, nos planteamos abordar el estudio de la relevancia clínica del diagnóstico de FRA en base a su relación 3 desenlaces desfavorables: mortalidad durante la estancia en UGQ, necesidad de TRS e infección. El desarrollo de infección, en ocasiones, no se estudia en trabajos específicos de FRA, pero ha sido muy estudiada la interacción entre infección y deterioro de la función renal, siendo considerado tanto como un desenlace del propio FRA como un factor causal.^{111-113,137} Por este motivo decidimos considerar la infección también en el estudio.

Mortalidad

El diagnóstico de FRA es un factor de riesgo independiente reconocido de mortalidad.¹² En líneas generales se podía decir que la tendencia del diagnóstico de FRA observada en los últimos años es un aumento de su incidencia junto con una disminución de la mortalidad asociada, que aún así permanece elevada. Según la revisión sistemática realizada por *Ympa y cols* en la que se revisaron trabajos desde año 1956 hasta 2003, la tasa de mortalidad se mantenía constante en torno al 50%.⁹⁶ Sin embargo en el análisis de datos de grandes bases administrativas en Estados Unidos como los realizados por *Xue y*

cols y por *Waikar y cols* entre los años 1992-2002, sugieren una disminución de la mortalidad en los últimos años y describen de forma paralela un aumento en la incidencia.⁹⁸

El primer estudio que identificó al FRA en el paciente hospitalizado como factor pronóstico independiente de mortalidad fue publicado por *Hou y cols* en el año 1983.²⁰⁰ Una observación importante de su trabajo es que la mortalidad aumentaba de forma paralela a la Crs del paciente, respecto a la basal, y además estableció una relación entre oliguria y mortalidad (52 % pacientes con oliguria vs 17% en los pacientes sin oliguria). Resultados similares se obtuvieron en otros trabajos como los realizados por *Shusterman y cols*¹⁰⁴ y por *Barrantes y cols*,⁹² quienes demostraron un aumento en la mortalidad hospitalaria en pacientes hospitalizados (no críticos) con FRA vs no FRA.

La mortalidad asociada al FRA ha ido descendiendo en los últimos años, excepto quizá precisamente en el paciente crítico, en el que continúa observándose una elevada mortalidad. Si se analiza la mortalidad en relación al diagnóstico de FRA, encontramos en la literatura previa a la clasificación RIFLE que en el paciente quemado la mortalidad asociada a FRA es aproximadamente del 46% al 100%. Tras la validación del sistema RIFLE, la mortalidad descendió discretamente, pero se mantuvo elevada (en torno al 40-60%), elevándose casi al 75% en el caso de FRA con necesidad de TRS. En la revisión sistemática publicada en el año 2010, se estima una mortalidad media de 77,3% en los pacientes quemados con FRA vs 13% en los pacientes sin FRA.¹⁶⁴ En el *AKI-EPI study*, realizado en pacientes críticos no quemados se reportan cifras del 24% vs 4,7%(FRA no FRA, respectivamente). Esta mortalidad tan llamativamente menor se debe a que en el paciente crítico en general la mortalidad asociada al FRA siempre es menor que en el paciente quemado.¹³⁵

En nuestro trabajo, la mortalidad fue más elevada en pacientes con FRA (17,2%) vs pacientes sin FRA (7,8%). Esta diferencia se mantiene al realizar el análisis multivariante ajustado a las variables del modelo máximo. Al igual que otros estudios nosotros describimos la asociación entre mortalidad y FRA , tanto en análisis univariante como multivariante, ya conocida para el enfermo crítico en general y para el paciente quemado en concreto(195). Esta asociación independiente no demuestra, pero apoya la hipótesis de causalidad entre la mortalidad del enfermo crítico y el diagnóstico de FRA.

De gran interés es la demostración de esta asociación tras ajustar para otras variables relacionadas con la mortalidad en el enfermo quemado. En efecto, a diferencia de otras

poblaciones de enfermo crítico, la mortalidad se encuentra muy fuertemente ligada a ciertas variables como la edad, la extensión de la superficie quemada, el diagnóstico de inhalación, y el sexo. La asociación es tan fuerte que resulta difícil encontrar otras variables que (de forma ajustada) presenten una relación con la mortalidad. Son varios los trabajos que demuestran la asociación del FRA y mortalidad en el análisis multivariante tras ajustar a variables previamente mencionadas^{194,201} Pero son pocos los estudios que demuestran dicha asociación tras ajustar en el análisis multivariante, no sólo para las variables que determinan la mortalidad en el paciente quemado, sino también para otras variables relacionadas con la disfunción de órganos (medida por el componente del SOFA para el sistema cardiovascular, respiratorio y hematológico). En nuestro conocimiento, tan sólo en el trabajo de *Palmieri y cols*²⁰² en el que se estudia una población pequeña (n=60) de pacientes quemados (STQ \geq 20%) con diagnóstico de FRA con criterios RIFLE en 55,3% de la muestra, se demuestra una asociación de FRA y mortalidad tras ajuste de variables relacionadas con disfunción de órganos (SOFA, SAPS) al igual que en nuestro trabajo. Así pues, el hallazgo del presente estudio -que relaciona la mortalidad con el FRA- es de gran importancia para documentar y demostrar la relevancia clínica del diagnóstico de FRA en el paciente quemado crítico

La mortalidad de los pacientes quemados con FRA en nuestra serie (17,2%) es notablemente inferior al 55,2% descrita en la revisión sistemática realizada por *Brusselsaers y cols*.¹⁶⁴ Esta menor mortalidad puede deberse a: (i) una mayor supervivencia en general de los enfermos quemados (con y sin FRA) tratados en nuestra institución en comparación con otros centros²⁰⁴, debido quizá a la consideración en el presente estudio de la mortalidad en UGQ, a diferencias de otros estudios que consideran la mortalidad hospitalaria.; (ii) la exclusión de enfermos con estancia menor de 3 días, muchos de ellos fallecidos ; (ii) una menor superficie quemada de los pacientes incluidos en otros estudios como ya se ha comentado previamente.

Necesidad de TRS

En general la prevalencia de la necesidad de TRS en los primeros estudios de FRA en el paciente quemado es difícil de determinar ya que la TRS se consideraba como criterio diagnóstico y no pronóstico del FRA. En líneas generales se podría decir, que lo mismo que ocurre con la mortalidad, la necesidad de TRS ha ido disminuyendo en los últimos años, probablemente gracias al desarrollo de clasificaciones funcionales que permiten un diagnóstico precoz del mismo. Tras la aparición del sistema RIFLE, la prevalencia de

necesidad de TRS publicada en la literatura oscila entre un 4% y un 30%.⁸ En los trabajos realizados por *Coca y cols* y por *Lopes y cols* en población quemada, previamente comentados, la necesidad de TRS fue respectivamente del 13,5% y del 8,7%.^{194,195}

En nuestro trabajo la necesidad del TRS en el FRA fue del 5,8%. Entre los pacientes no diagnosticados de FRA, la prevalencia de TRS fue 1,9%. En el presente estudio, tal como se ha detallado más arriba (ver Material y Métodos) se consideraron en el grupo de FRA sólo los casos diagnosticados en la primera semana. Se explica así que se detecten casos de TRS en pacientes sin FRA, que son casos que desarrollan FRA tras la primera semana y precisan TRS.

El diagnóstico de FRA (siempre considerando sólo los casos diagnosticados dentro de la primera semana) se asoció tanto en el análisis uni como multivariante con la necesidad de TRS. En cualquier caso, la prevalencia de TRS entre los casos de FRA es menor que la previamente publicada, 5,8% en nuestra serie vs 30% en revisión sistemática previamente mencionada.¹⁶⁴ En dos grandes estudios epidemiológicos realizados en el paciente crítico, con una diferencia entre ellos de 10 años (2005 y 2015), la necesidad de TRS en los pacientes con FRA aumentó desde un 4,3% en 2005 hasta un 13,5% en el 2015.^{91,135} Los autores explican que ese aumento puede ser debido al aumento en la severidad de los casos y al inicio de TRS basado en criterios más laxos. Los periodos de observación para el diagnóstico de FRA en el primero de ellos fue durante toda la estancia en UCI y en el segundo se limitó a 7 días como el nuestro. Una proporción de pacientes con FRA que precisan TRS más semejante a la encontrada por nosotros se recoge en el estudio de 145 pacientes quemados del año 2016.²⁰³ La necesidad de TRS fue del 6%. En ese estudio se registraron sólo los FRA diagnosticados en los 3 primeros días.

Infección

La infección, más concretamente la sepsis (la respuesta inflamatoria del huésped a la infección), constituye una de las principales causas de muerte en el paciente quemado después de las primeras 24 horas. Su principal etiología suele ser pulmonar. En nuestro trabajo se recogió el primer episodio de infección del paciente, sin que necesariamente cumpliera criterios de sepsis. La definición de sepsis en el paciente quemado resulta compleja, dado que este tipo de paciente, en el contexto del trauma, presenta con frecuencia fiebre, leucocitosis, taquicardia y taquipnea, signos de respuesta inflamatoria de origen no infeccioso. Por eso, se recoge en el presente estudio como desenlace de interés clínico únicamente el diagnóstico de infección. La prevalencia de infecciones

encontrada fue del 41%, siendo la principal etiología pulmonar.

Tal y como se comentó previamente, es de sobra conocida, la asociación entre fallo renal e infección tanto como factor causal como consecuencia.¹¹⁰⁻¹¹² La mayoría de los trabajos además aborda el tema de la infección basándose en el diagnóstico de sepsis. No son muchos los autores que entre los objetivos del estudio de los desenlaces desfavorables asociados al FRA incluyen también la infección. En el *AKI-EPI study*¹³⁵, la prevalencia de infecciones encontrada en la muestra general fue del 15,1%, siendo más elevada en el caso del FRA vs no FRA (17,4% vs 11,9%). Nuestra prevalencia de infecciones fue también más elevada en el grupo con FRA que en el grupo sin FRA (44,6 vs 36%, respectivamente). En comparación con el estudio previo, la prevalencia de infección es más elevada, debido posiblemente al mayor riesgo de infección que caracteriza al enfermo quemado crítico. No existen trabajos similares en pacientes quemados para poder comparar nuestra prevalencia de infección en pacientes con FRA.

En conclusión, podríamos decir que la relevancia clínica del FRA queda claramente demostrada en nuestro estudio, al mostrarse el diagnóstico de FRA como un factor de riesgo independiente para los tres desenlaces estudiados: mortalidad, TRS e infección.

▪ ¿IMPORTA EL CRITERIO DIAGNÓSTICO UTILIZADO?

La búsqueda del criterio diagnóstico más adecuado para el diagnóstico de FRA ha sido el objetivo de las distintas clasificaciones que se han publicado desde el año 2004. Todas ellas se han basado en criterios analíticos, Crs o FG (en el RIFLE) y de diuresis. La importancia de estandarizar unos criterios es permitir la realización de estudios para obtener datos fiables tanto epidemiológicos como pronósticos, y así poder entender y avanzar en el tratamiento de esta patología.

Todas las clasificaciones permiten el diagnóstico de FRA tanto si se cumple por criterios analíticos como por diuresis. Sin embargo, la mayoría de trabajos utiliza únicamente el criterio analítico para el diagnóstico de FRA, por la dificultad en la recogida precisa de orina y posiblemente por la ausencia de este dato (a diferencia de los datos analíticos) en las bases de datos electrónicas. Incluso en el contexto del paciente crítico, donde es fácil cuantificar de forma horaria la diuresis, muchos estudios no utilizan la diuresis como criterio diagnóstico. La inclusión de la diuresis como criterio diagnóstico de FRA tiene dos implicaciones principales: un aumento de la prevalencia- de FRA y una asociación (quizá más fuerte) con distintos desenlaces desfavorables.²⁰⁵

Un reciente estudio compara la incidencia de FRA en pacientes ingresados en UCI en un periodo de 6 meses según la utilización de tres clasificaciones funcionales y de distintos criterios (analítica, diuresis o ambos).²⁰⁶ Sus principales conclusiones son: la incidencia global de FRA utilizando el sistema RIFLE (sin diuresis) es del 15% (algo más baja que en estudios previos; los autores reconocen que puede deberse a FRA en pacientes de menos severidad); la consideración de la diuresis como criterio diagnóstico (clasificación AKIN y KDIGO) aumenta la incidencia del diagnóstico de FRA hasta un 38%. Este mismo hallazgo se observa en nuestro estudio. En efecto, si se consideraran sólo los casos diagnosticados por analítica la prevalencia es del 40,8%, mientras que aumenta hasta el 55,4% al considerar la diuresis.

Como se ha mencionado, la relación de la diuresis con la mortalidad también ha sido demostrada. Son varios los estudios que han demostrado que la oliguria es un factor de riesgo independiente de mortalidad en el paciente crítico.²⁰⁷ Otros estudios han demostrado que el diagnóstico de FRA basado en el cumplimiento de ambos criterios (analítica y diuresis) simultáneamente, se asocia con mayor riesgo de desenlaces desfavorables y de mortalidad. Uno de estos trabajos es el realizado en el año 2015 por *Kellum y cols*²⁰⁸ en 32045 pacientes tratados entre los años 2000-2008, un 74,5%(23.866) se diagnosticaron de FRA. Los pacientes se clasificaron según el criterio por el cual alcanzaron el máximo estadio evolutivo: 4694 lo alcanzaron por criterio analítico, 14177 por diuresis y 4995 por ambos criterios. Estudiaron la relación existente entre criterio diagnóstico utilizado, y pronóstico a corto y largo plazo (mortalidad intrahospitalaria y al año, necesidad de TRS durante la estancia, y duración de la estancia,). Los hallazgos más relevantes del estudio fueron: i. Los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de FRA por ambos criterios presentaron una mortalidad más elevada a corto y a largo plazo. ii. El diagnóstico basado únicamente en la diuresis (sin cumplir criterio analítico) se asoció con la mortalidad a largo plazo. iii. La estancia media en UCI en no FRA fue de 3 días vs 7 días en los pacientes con estadio máximo de FRA por ambos criterios. iv. Los casos diagnosticados de FRA por criterio analítico únicamente (con diuresis normal) presentan en general peores desenlaces que los pacientes diagnosticados únicamente por el criterio de diuresis (presentando una analítica normal) (mortalidad en UCI: 16,8% vs 12,4%, necesidad de TRS 4,9 vs 2,1%, estancia en UCI: 4 vs 5 días, respectivamente).

Otro dato importante es cuando se valora sólo los pacientes que cumplieran único criterio (analítico o diuresis), en general, asocian peor pronóstico. La conclusión final de los

autores es que la utilización de ambos criterios (analítico y diuresis) de forma conjunta se asocia con peor pronóstico a corto y largo plazo (mortalidad y necesidad de TRS). Consideran, por tanto, imprescindible utilizar la diuresis de forma conjunta con la analítica para definir el estadio máximo de FRA.

Otros trabajos corroboran resultados parecidos a los previos, identificando la oliguria como factor de riesgo independiente para mortalidad a corto y a largo plazo.²⁰⁹

Los estudios previamente comentados se realizaron en pacientes críticos. Sin embargo, no existe ningún estudio que utilice los mismos criterios en una población de pacientes quemados graves. Por otro lado, son muy poco los autores que utilizan la diuresis en el estudio del FRA en el paciente quemado. Uno de ellos es el realizado por *Witoski y cols.* Se trata de un trabajo retrospectivo en 941 pacientes, en los que el criterio diagnóstico de FRA se fundamentó en unos criterios propios desarrollados por los autores (analíticos y de diuresis), fruto de una fusión de criterios de 3 clasificaciones funcionales (RIFLE, AKIN Y KDIGO). En el trabajo no se estudió de forma pormenorizada el criterio utilizado, con lo cual no se puede establecer una relación con la mortalidad encontrada, que en el grupo de FRA fue del 88%.¹⁶⁹ En otros estudios de menor tamaño muestral que utilizaron la diuresis como parte del diagnóstico no se estudió de forma independiente el criterio analítico y diuresis.¹⁶⁴

Las principales diferencias a destacar de nuestro trabajo en relación a los previamente comentados, son las siguientes: i. En nuestro caso se utilizaron 4 criterios diagnósticos para clasificar a los pacientes. Además de los utilizados por otros autores (analítica, diuresis, analítica y diuresis) decidimos incluir un criterio basado únicamente en el inicio de TRS, ya que al tratarse un trabajo retrospectivo podían no identificarse de forma clara el criterio por el cual se había iniciado la técnica (analítica o diuresis). De esta forma se puede comparar de forma más exacta el perfil de los pacientes diagnosticados según exclusivamente el criterio analítico y según exclusivamente el criterio de diuresis. ii. De todos nuestros casos de FRA (n=466), un 94,6% fue diagnosticado por sólo un criterio, la mayoría (68,2%) por criterio analítico y un 26,3% por diuresis. Tan sólo un 3,6% de los pacientes cumplían ambos criterios de forma simultánea para el diagnóstico. Estos datos difieren mucho del trabajo publicado por Kellum y cols²⁰⁸, donde sólo el 37,1% de los pacientes se diagnosticó de FRA cumpliendo un solo criterio. Diferencias en el diseño del estudio y en el manejo de los pacientes podrían explicar estas discrepancias. iii. En relación a la asociación con la mortalidad, en nuestro estudio, cualquier criterio se asoció,

tanto en el análisis uni como multivariante con la mortalidad. Si bien es verdad que, aunque sin alcanzar la significación estadística, la mortalidad entre los que cumplían criterio analítico, diuresis, ambos o inicio de TRS fue respectivamente del: 17,3%, 14,6%, 23,5% y 37,5%. Es decir, cuando el criterio es inicio TRS la mortalidad se duplica respecto a un solo criterio. *Kellum y cols* publican por el contrario que el criterio de diuresis de forma aislada se asocia a una mortalidad más elevada que el criterio analítico.

iv. Respecto a la relación con TRS, el criterio de diuresis de forma aislada se asocia a mayor necesidad que el analítico (4,1 TRS en criterio diuresis vs 3,5% en criterio analítico), y se eleva hasta 17,6% en caso de ambos criterios. La necesidad de TRS se observa en el 25% (ambos criterios estadio máximo). La interpretación de estos resultados no es fácil, puesto que no se menciona si se incluyeron dentro del estadio 3 los pacientes con TRS.

Así, pues, el análisis de la relevancia del diagnóstico de FRA dependiendo del criterio diagnóstico utilizado permite obtener conclusiones de gran interés para el diagnóstico de FRA. Las conclusiones de nuestro estudio, respecto al criterio diagnóstico utilizado, serían que: i. La suma de ambos criterios (analítico y diuresis) se asocia a mayor mortalidad y necesidad de TRS, en comparación con el cumplimiento de un solo criterio diagnóstico. ii. La oliguria *per se* es un factor pronóstico de mortalidad asociada al FRA.

▪ ¿IMPORTA EL ESTADIO EVOLUTIVO MÁXIMO ALCANZADO?

Aunque la plausibilidad biológica apoya una relación progresiva entre mortalidad y estadios avanzados de gravedad, no en todos los estudios se aprecia un mayor riesgo de mortalidad para estadios menos graves (ie., estadio 1). Por otro lado, la mayor proporción de casos se clasifican como estadio 1. La demostración de que el estadio 1 se asocia a desenlaces desfavorables aumentaría la relevancia clínica del diagnóstico de FRA incluso en sus estadios menos graves, con las implicaciones sobre el interés de diseñar estrategias preventivas e implementar en su caso un tratamiento precoz incluso para los casos menos graves de FRA.

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han relacionado la severidad del FRA (estadio máximo evolutivo) con desenlaces desfavorables como la mortalidad y la necesidad TRS, utilizando cualquiera de las clasificaciones funcionales (RIFLE, AKIN o KDIGO) para el diagnóstico de FRA^{20,23,60}. Sin embargo, a pesar de estos resultados, no todos los trabajos muestran resultados coincidentes. Algunos autores no encontraron

relación entre la severidad del FRA y la mortalidad ¹³⁰ utilizando las mismas clasificaciones para el diagnóstico de FRA.

La severidad del FRA viene determinada por la clasificación utilizada (RIFLE, AKIN y KDIGO). Todas ellas reconocen 3 estadios diferentes, y numerosos estudios con las distintas clasificaciones han demostrado que el estadio 3 se asocia con mayor mortalidad y mayor necesidad de TRS. Desde la introducción de KDIGO ha aumentado el número de casos (incluidos en el estadio 1), casos que hace unos años no se reconocían como FRA. Este hecho ha originado un aumento de la incidencia general del FRA. Sin embargo, el hallazgo más interesante en relación con la inclusión de estos pacientes menos graves (estadio 1 de KDIGO) en el grupo de pacientes con FRA es que estas formas leves también se asocian con un aumento de la mortalidad. Este hecho se observa ya en varios trabajos publicados en los que se demuestran que pequeñas elevaciones en la Crs se asocian con una mayor mortalidad del paciente a corto y a largo plazo. ^{26,210}

Los dos estudios epidemiológicos más importantes realizados tras la aparición de la clasificación KDIGO demuestran que la mortalidad se asocia al grado de severidad del FRA. La única diferencia entre ellos es que, mientras que en el adulto se demuestra aumento de la mortalidad incluso en el estadio 1 frente a no tener FRA, ¹³⁵ en niños sólo se demuestra esa asociación en los estadios 2 y 3. La incidencia del FRA severo (estadio 3) en adultos fue del 30% y en niños del 11%. La incidencia en niños fue menor, pese a que este estudio consideró FRA severo a los estadios 2 y 3. ¹⁹⁰ La proporción de estadios avanzados en nuestro estudio fue muy inferior. Tan sólo a un 6,4% (n=30) de todos los pacientes con FRA se le asignó estadio 3. La inmensa mayoría fue estadio 1 (81,3%).

Tanto en nuestro trabajo como en los dos previos comentados, la metodología utilizada para asignar un nivel de severidad al FRA fue la misma. Se asignó la máxima severidad alcanzada por criterio analítico o de diuresis, considerando en nuestro caso los primeros 7 días de ingreso en UGQ. Sin embargo, consideramos que esta metodología puede tener un sesgo importante, puesto que los pacientes que se diagnostican el día del ingreso tienen más tiempo para poder evolucionar en 1 semana a estadios más severos, mientras que los diagnosticados los últimos días de la semana no dispondrían de ese tiempo.

En nuestro estudio (datos no presentados) encontramos que ninguno de nuestros casos de FRA estadio 1 necesitó TRS en la primera semana ni después. Este hecho apoya que la relación que se observa entre estadio 1 y desenlaces desfavorables no es debido a evolución a estadio 3, sino que el estadio leve (estadio 1) *per se*, se asocia a una

mortalidad mayor, en comparación con ausencia de FRA.

En el *AKI-EPI study* se demostró un aumento progresivo de la mortalidad en función del estadio de severidad de FRA OR 2,19; 3,88; 7,18, para los estadios 1, 2 y 3, respectivamente). En el estudio epidemiológico realizado en niños sólo se objetivó esta asociación con la mortalidad para los estadios 1 y 2. En el estadio 1 no se demostró asociación con mortalidad.

En nuestro caso, al igual que en el *AKI-EPI study*, todos los estadios se relacionaron con mortalidad, con una tendencia (no significativa) a presentar mayor mortalidad los estadios más avanzados. con mayor mortalidad en estadios avanzados, con una odds ratio de 10,265 para la relación entre mortalidad y estadio 3.

La relación de la necesidad de TRS, en comparación con los casos sin FRA, no fue significativamente diferente en el estadio 1. Los estadios 2 (sólo en el análisis univariante) y el estadio 3 (en el análisis multivariante) se relacionaron con un mayor riesgo de necesidad de TRS, más marcado en estadio 3 que en estadio 2.

Respecto a la relación con la infección, aún cuando todos los estadios presentaron una tendencia (casi alcanzando la significación estadística) a presentar mayor riesgo de infección, la fuerza de la asociación no fue dosis dependiente (no se apreció mayor riesgo en estadios avanzados que en estadios más precoces). Estos dos desenlaces (TRS, infección) no fueron evaluados en el *AKI-EPI study*, por lo que nuestros resultados no pueden ponerse en el contexto de ese estudio.

En un estudio previo, a diferencia de nuestros resultados, la asociación con la mortalidad no se apreció para el estadio 1.²⁰⁵ Esta discrepancia es muy relevante, puesto que el 81,3% de nuestros casos fueron clasificados como estadio 1. No encontramos en la literatura actual ningún estudio en quemados que relacione severidad del FRA con necesidad de TRS o infección, por lo cual la originalidad de nuestros resultados no hace posible su discusión en el contexto una literatura existente.

En definitiva, se podría decir que los distintos grados de severidad del FRA se asocian con una mayor mortalidad y una mayor necesidad de TRS, pero no con infección. Es de destacar que incluso el estadio menos grave (estadio 1) muestra una asociación significativa con la mortalidad.

▪ ¿IMPORTA LA DURACIÓN DEL EPISODIO DE FRA?

La duración del FRA se ha abordado en distintos estudios atendiendo a criterios de

duración arbitrarios. *Uchino y cols* fueron los primeros en demostrar la asociación entre duración del episodio de FRA y mortalidad intrahospitalaria. Estudiaron 20.126 pacientes hospitalizados, de los cuales un 18,1% fue diagnosticado de FRA con criterios RIFLE. De ellos un 37,7% se recuperó del FRA en 1 día y otro 73,3% lo hizo en 3 días. La mortalidad en el segundo grupo fue mayor comparada con grupo sin FRA.²¹¹

Previo a la clasificación KDIGO son tres los trabajos principales que estudian la duración del FRA y relación con la mortalidad intrahospitalaria.^{211,212,213} Los grupos de pacientes en los distintos trabajos son agrupados según los siguientes periodos de duración: ≤ 2 días, ≤ 3 días, ≥ 4 días o necesidad TRS, 3-6 días, o > 7 días. Un trabajo posterior a la publicación de KDIGO, considera tres duraciones distintas (1-2 días, 3-5 días, >6 días) y los pacientes con necesidad de TRS, como un grupo aparte. En este estudio concluyen que la duración es un buen predictor de mortalidad, incluso superior a la severidad del episodio de FRA. Otro resultado del mismo trabajo a destacar, es que incluso duraciones breves de FRA se asocian con una mayor mortalidad.²¹⁴ La importancia de este estudio es que, además de ser el primero en utilizar criterios KDIGO, se realiza en pacientes críticos, mientras que los estudios previamente mencionados incluyeron pacientes de diferentes ámbitos (post-operados cirugía cardíaca, hospitalizados no críticos...).

En base a la revisión realizada previamente, y que algunos trabajos demostraban que incluso duraciones pequeñas (de 1 día) de FRA se asocian a mortalidad, con una elevación de la tasa de mortalidad de hasta 13,9%²¹⁴, decidimos dividir a los pacientes con diagnóstico de FRA según tres grupos de duración: 1, 2, ≥ 3 días. La primera observación importante es que la mayoría de los casos de FRA (71,1%) presentó una duración de tan solo 1 día. En relación con los desenlaces estudiados, se objetivó que la duración del FRA se asoció de forma significativa con la mortalidad en el análisis univariante perdiendo la significación en el multivariante. La tendencia general es que, a mayor duración, mayor mortalidad. La pérdida de asociación significativa en el análisis multivariante (respecto a la significación estadística encontrada en el análisis univariante) sugiere que hay factores explicativos de la mayor mortalidad encontrada con duraciones más prolongadas que, si bien se asocian a la duración, son independientes de la duración *per se*.

El riesgo de TRS fue mayor, en comparación con los pacientes sin FRA, con duraciones breves (1, 2 días), sin alcanzar la significación estadística. Sólo los pacientes con duración ≥ 3 días presentaron un significativo mayor riesgo de TRS.

No se apreció un mayor riesgo de infección en pacientes con una duración mayor del

episodio en comparación con pacientes con una duración menor. En general, los pacientes con FRA presentaron un mayor riesgo de infección en comparación con los pacientes sin FRA, alcanzando la significación estadística sólo en el caso de los pacientes con una duración de 1 día. Sin embargo, en los pacientes con duración de 2 ó ≥ 3 días, la estimación puntual en el análisis univariante (semejante a la de los pacientes con una duración de 1 día) cambia en el análisis multivariante (odds ratio igual a 1). Estos resultados sugieren que el posible mayor riesgo de infección en los casos con duración de 2 o ≥ 3 días se debe a factores diferentes del FRA.

La relación de la duración del FRA con el riesgo de estos desenlaces (necesidad de TRS y riesgo de infección) no ha sido analizada en estudios previos. Nuestros resultados presentan plausibilidad biológica y justifican nuevos estudios que planteen como objetivos, por ejemplo, el análisis de los factores ligados a la duración que determinan la asociación con la necesidad de TRS, o que analicen qué factores permiten identificar a los pacientes con duración breve (1,2 días, lo cuales globalmente no presenten un significativo mayor riesgo de TRS) que presentan un mayor riesgo de TRS (En general se podría concluir que la duración parece asociarse de forma lineal con los 3 desenlaces de forma que, a mayor duración, más tasa de desenlaces desfavorables. Esa asociación es especialmente significativa en el caso de la necesidad de TRS.

▪ **¿IMPORTA EL MOMENTO DIAGNÓSTICO?**

Tradicionalmente el estudio del FRA en el paciente quemado se han diferenciado dos periodos: precoz y tardío. Hace unos años la mayoría de estudios definía el periodo precoz como aquel que ocurría en los primeros 5 días y el tardío el que ocurría después.

Otros estudios posteriores a la aparición del sistema RIFLE, definen FRA precoz en que aparece en las primeras 48 horas y tardío el que aparece después.^{169,170} En los últimos años, hay una tendencia a considerar el periodo precoz el que ocurre el día del ingreso y el tardío el que ocurre después, sin delimitar bien el periodo a estudio. Esta nueva división temporal se realizó en base a que en algunos estudios se comenzó a observar que el FRA que ocurre el día del ingreso tiene patrón clínico claramente diferente que el que aparece después. Se cree que este hecho puede deberse a factores etiopatogénicos distintos, muy marcados en el paciente crítico por la resucitación recibida. En general, la distinción del FRA de acuerdo con diferentes momentos diagnósticos es arbitraria y no está basada en la demostración de diferentes perfiles biológicos o clínicos del FRA diagnosticado en los

diferentes periodos de tiempo, o en una relación diferente con desenlaces de interés clínico.

En el presente estudio hemos analizado la justificación (en base a un diferente perfil clínico, o a una diferente relación con los desenlaces de interés) del diagnóstico de FRA de acuerdo con diferentes momentos en el tiempo (i.e., precoz, tardío), y -en su caso- cuáles han de ser estos periodos.

En nuestro estudio, en primer lugar, se analizó la prevalencia del FRA cada día durante los primeros 7 días de ingreso en UGQ. Al igual que otros trabajos publicados recientemente, los primeros días la prevalencia es alta.¹⁹⁰ A continuación, se analizaron las posibles diferencias de la relación del FRA diagnosticado cada día (del día 0 al 7) con diferentes desenlaces (mortalidad, TRS, infección). No se apreció ninguna diferencia que justificara diferenciar tipos de FRA según el momento de la evolución (Fig. 18). En general, todos los FRA (del día 0 al 7), en comparación con los pacientes sin FRA, se asociaron con una mayor mortalidad, una tendencia a un mayor riesgo de TRS, y una ausencia de mayor riesgo de infección. No obstante, dados estos hallazgos, no se observaron diferencias entre los diferentes días (día 0-día 7) en cuanto a la fuerza de la asociación entre FRA y cada uno de los tres desenlaces.

Finalmente, se clasificó el FRA en tres grupos (día 0, día 1-3, día >3), siguiendo los criterios mencionados (ver Material y Métodos): (i) esta clasificación en tres grupos permite el análisis separado del día 0 (que parece -según estudios previos- asociarse con un perfil peculiar); (ii) cada grupo representa aproximadamente un tercio del total de casos de FRA; (iii) los periodos definidos corresponden aproximadamente con tres fases tras el trauma, bien diferenciadas desde el punto de vista fisiopatológico.

El análisis del perfil clínico y la comparación de los tres grupos permitió identificar diferencias interesantes que justifican (por primera vez en la literatura de forma no arbitraria, sino en base a criterios objetivos) la clasificación del FRA en tres grupos diferenciados que corresponden a los tres periodos de tiempo propuestos (día 0, días 1-3, día >3).

El perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de **FRA día 0** (presente en el momento del ingreso) difiere del resto en los siguientes aspectos, y refleja en general un tipo de FRA de **elevada gravedad**: paciente de mayor edad, más porcentaje de mujeres, SOFA y SAPS al ingreso más elevados, y mayor duración de la VM. La duración también indicó (en relación a los otros dos grupos) una especial gravedad, documentada por una elevada

proporción de casos de duración ≥ 3 días. El diagnóstico se fundamentó frecuentemente en el criterio de diuresis (de forma exclusiva) o analítico (de forma exclusiva), o en ambos (analítica y diuresis) de forma simultánea.

EL **FRA días 1-3** presenta un perfil que refleja en general **menor gravedad**: pacientes de menor edad, menor SAPS II y SOFA, mayor necesidad de VM precoz y menor necesidad de VM tardía, menor duración de la VM. El diagnóstico generalmente se basa en el criterio analítico (menos frecuentemente diuresis o ambos criterios de forma simultánea).

Finalmente, el **FRA >3** se asemeja de nuevo al FRA día 0, reflejando también una situación de gravedad en cuanto al SOFA. El diagnóstico (de forma semejante el FRA días 1-3), y una elevada proporción de pacientes en estadio 3. El diagnóstico, a semejanza de lo observado en el FRA días 1-3. se fundamentó principalmente en el criterio analítico, y mucho menos frecuentemente en el criterio de diuresis o en ambos criterios (analítico y diuresis de forma simultánea).

En cuanto a la relación de los tres desenlaces estudiados (mortalidad, TRS, infección) con cada momento diagnóstico de FRA, se objetivó en el análisis univariante el diferente perfil de gravedad (aunque en ningún caso alcanzó la significación estadística): mayor mortalidad, necesidad de TRS y riesgo de infección en los FRA 0 y FRA >3 , en comparación con los FRA día 1-3. Estas diferencias se alteraron, cambiando el patrón de gravedad en los tres grupos en el análisis multivariante respecto al análisis univariante, indicando que la mayor gravedad de los FRA día 0 y FRA día > 3 se debe a diferentes características de los pacientes que constituyen esos grupos, más que a diferencias atribuibles al momento en el que se realiza el diagnóstico.

No obstante la ausencia de significación estadística de las diferencias encontradas en el análisis univariante en cuanto a la asociación con mortalidad, TRS e infección, y al diferente patrón de esa asociación cuando se ajusta la relación para otras variables en el análisis multivariante, se puede concluir que las marcadas diferencias encontradas en el perfil clínico en el análisis univariante justifican la agrupación de los casos de FRA de acuerdo con el momento en el cual se realiza el diagnóstico siguiendo los períodos propuestos aquí.

La identificación en nuestro estudio de un perfil peculiar del FRA día 0 se encuentra en línea con otros estudios en pacientes quemados críticos, que han puesto de manifiesto el distinto perfil del FRA el día del ingreso, respecto al FRA diagnosticado con

posterioridad. En nuestro conocimiento no existe hoy en día ninguna publicación que analice de forma pormenorizada el FRA en la primera semana. Sólo en el reciente artículo publicado en población pediátrica se pone de manifiesto que el patrón del FRA diagnosticado en los primeros 4 días difiere del resto.¹⁹⁰

Otro aspecto importante es que el FRA considerado precoz en el paciente quemado, se ha relacionado con factores hemodinámicos, y características de la quemadura. En nuestro estudio este último hecho no se observó, ya que los pacientes con mayor STQ fueron los diagnosticados a partir del día 1, y con mayor proporción de profundidad de la quemadura los diagnosticados a partir del día 3. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, este hecho parece reflejar que el FRA que ocurre el día del ingreso estaría más en relación a características basales del paciente y relacionados con la resucitación, que con las características de la quemadura. En contra de lo que otros autores consideran, el FRA tardío, considerado tradicionalmente a partir del 5^a-7^o día se encuentra más relacionado con sepsis.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰ En nuestro trabajo, de la misma manera, se observó mayor proporción de infecciones en el grupo diagnosticado a partir del día 3.

▪ FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD, FRA Y TRS

Predicción de mortalidad

Los principales factores reconocidos de predicción de mortalidad en general en el paciente quemados son edad, daño de la vía aérea por inhalación de humo, superficie y profundidad de la quemadura y sexo.¹⁶¹ Estas variables tienen una gran capacidad discriminativa para la predicción de la mortalidad, de manera que resulta difícil que una nueva variable prediga, ajustando para las ya conocidas, la mortalidad. En nuestro caso, dado el objetivo de demostrar la relevancia clínica del FRA en pacientes quemados críticos, planteamos demostrar que el FRA predice de forma independiente la mortalidad en estos pacientes. De forma exigente, incluimos en el modelo máximo no sólo las variables predictoras conocidas (edad, inhalación, superficie, sexo) sino también otras variables relacionadas con la gravedad del paciente (SAPS II) y con la disfunción de órganos (medida por el SOFA, en sus diferentes componentes). De acuerdo con el objetivo planteado, encontramos que el FRA predice (i.e., es una variable que pertenece al modelo final predictivo) la mortalidad en pacientes quemados.

En una revisión sistemática realizada en el año 2016 por *Wu G y cols*, se revisaron 18 artículos recogiendo, tras excluir varios estudios por diversos criterios, únicamente 3

artículos publicados que reconocen al FRA como factor predictivo de mortalidad intrahospitalaria, y 11 estudios adicionales que lo reconocen también como factor de riesgo en mortalidad global del paciente quemado.¹⁷⁶ Esta relación predictiva del FRA con la mortalidad documenta de una forma complementaria la relevancia clínica del diagnóstico de FRA en pacientes quemados, y apoya la hipótesis de causalidad en la relación entre FRA y mortalidad en estos pacientes.

Predicción de FRA

En relación al FRA en quemados, los principales factores descritos en la literatura tradicionalmente han sido: edad, sexo (femenino, controvertido según algunos autores), superficie y profundidad de la quemadura, etiología del FRA y fallo respiratorio.²¹⁵ En una revisión sistemática realizada en el año 2016 por *Wu G y cols*¹⁷⁶, se revisaron 18 artículos y se identificaron además estos otros factores de riesgo de FRA: la inhalación, *score* ABSI y SOFA, índice de masa corporal, presión arterial diuresis, BUN, Crs y sepsis. En nuestro trabajo se identificaron como factores predictivos de FRA únicamente tres: edad, SOFA respiratorio el día 0 y SOFA cardiovascular el día 0).

La edad es un factor ampliamente reconocido en más de 15 estudios realizados que incluyeron 4786 pacientes quemados. La asociación descrita en la revisión sistemática, previamente citada, fue una OR de 3,78 (IC 95% 1,28-6,27) $p < 0,001$. Sin embargo, resulta interesante destacar que, quizá en el contexto de la consideración en el modelo máximo de variables relacionadas con la función de los órganos (SOFA y sus diferentes componentes), en nuestro análisis no resultan predictivos factores clásicamente reconocidos como tal, como son la extensión de la superficie quemada y la inhalación. Son pocos los estudios que reconocen los *scores* pronósticos como predictivos del FRA en pacientes quemados. En el caso concreto del SOFA, según el meta-análisis realizado por *Wu G y cols*, tan sólo 4 artículos (que incluyeron 223 pacientes) consideran el SOFA como factor predictivo. El SOFA considerado es el SOFA total al ingreso. En nuestro caso, considerando los diversos componentes del SOFA, encontramos que el SOFA cardiovascular y respiratorio, pero no el total, medido en el momento del ingreso, resultan factores predictivos de FRA. Por tanto, nuestros resultados se encuentran en línea con los previamente publicados sobre factores predictores de FRA en el enfermo quemado, y suponen un avance en el conocimiento de qué elementos concretos de la disfunción de órganos predicen el FRA.

Predicción de TRS

Por último, también analizamos los factores predictivos de TRS entre los pacientes con diagnóstico de FRA. Se encontró sólo un factor predictivo, la extensión de la superficie quemada y (casi alcanzando la significación estadística) el SAPS II. No existen estudios específicos en el paciente quemado que analicen esta asociación, aunque como se comentó previamente, el SAPS II es un factor de riesgo para el desarrollo de peores estadios evolutivos de FRA, y por lo tanto no es difícil deducir que para TRS también. Resulta, pues, interesante, subrayar que en nuestro estudio sólo una (o dos) variables relacionadas con el insulto inicial (extensión de la superficie quemada profunda) y con la gravedad global del paciente al ingreso (SAPS II), predicen el riesgo de TRS, documentando así la importancia de factores sistémicos y posiblemente no modificables en el desarrollo de este desenlace desfavorable.

▪ LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ✓ Estudio retrospectivo, con las limitaciones que tiene la recogida de datos.
- ✓ Estudio realizado en una población concreta (paciente quemado) y sus resultados podrían no ser extrapolables a los pacientes críticos de otra etiología.
- ✓ El diagnóstico de FRA, basados en los criterios KDIGO, requiere conocer el valor de Cr basal previo al ingreso. En pacientes quemados críticos, la mayoría de las veces es desconocida, dada la no existencia de analíticas previas por la edad media de este tipo de pacientes. La estimación de la Cr, asumiendo un FG ≥ 75 ml/min, puede dar lugar a una sobre-estimación del diagnóstico.
- ✓ La utilización de Crs como marcador de daño renal tiene sus limitaciones sobre todo en el quemado por las variaciones que puede sufrir de diferente etiología (hemodilución, catabolismo, desnutrición, etc..).

▪ APORTACIONES MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO

- ✓ La principal aportación del presente estudio es el análisis epidemiológico y la demostración de la relevancia clínica del FRA en pacientes quemados críticos, analizando una gran serie de pacientes, y utilizando de forma estricta los criterios KDIGO.
- ✓ Otras aportaciones de gran interés incluyen la demostración de la necesidad de considerar la diuresis como criterio diagnóstico para identificar adecuadamente todos los pacientes con FRA; la demostración de que incluso formas consideradas como leves de FRA (estadio 1, duración 1 día) se asocian con una mayor mortalidad; y la demostración

(basada por primera vez en criterios objetivos) de que el FRA ha de ser considerado (para valorar adecuadamente su pronóstico) de acuerdo con el momento del diagnóstico.

- ✓ Finalmente, el FRA se predice por la edad y por factores relacionados con la gravedad de la disfunción de órganos, sugiriendo el papel fisiopatológico de la disfunción cardiovascular y respiratoria en el desarrollo de FRA. La necesidad de TRS se predice por la superficie cutánea quemada y por el SAPS II, sugiriendo que factores no modificables determinan el riesgo de TRA.
- ✓ Por todo lo anterior, consideramos que dada la ausencia de estudios epidemiológicos con gran tamaño muestral en la población de pacientes quemados críticos, nuestro trabajo puede servir de referencia para futuros trabajos de investigación.

IX. CONCLUSIONES

- I. Los criterios KDIGO son válidos para el diagnóstico de FRA en el enfermo quemado crítico.
- II. El diagnóstico de FRA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de desenlaces desfavorables (mortalidad, necesidad de TRS e infección).
- III. La asociación del FRA con desenlaces desfavorables depende de diferentes categorías, como son criterio diagnóstico utilizado (analítico versus diuresis), el estadio de FRA, la duración del episodio de FRA y el momento de su diagnóstico (precoz *versus* tardío). Por tanto, estas categorías contienen información clínica relevante y deben ser consideradas en el diagnóstico de FRA.
- IV. La utilización del criterio de diuresis se asocia a desenlaces desfavorables. Por tanto, la diuresis es un criterio que no puede ignorarse en estudios sobre FRA.
- V. Los episodios de FRA de un día de duración, así como los episodios estadio 1 se relaciona con una mayor mortalidad.
- VI. En el paciente quemado crítico el FRA diagnosticado el día 0 tiene un perfil clínico e implicaciones pronósticas diferentes que el que se diagnostica posteriormente.
- VII. La disfunción cardiovascular y respiratoria, así como la edad, son factores predictivos del desarrollo de FRA.
- VIII. La extensión de la superficie quemada profunda es el único factor predictivo de la necesidad de TRS.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Pascual J. Acute renal failure: causes and prognosis 8-16 p. En, Atlas of diseases of the kidney. Editores: Schier RW, Besl T y V. Bonventre. J Blacwell science, Philadelphia, 1998.
2. Fernando Liaño, Tenorio MT. Fracaso renal agudo: conceptos y epidemiología. Págs 733-738. En, nefrología clínica. 3ª edición. Editor, Hernando L et al. Editorial Media-Panamericana. Madrid 2008.
3. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med. 1996;334(22):1448-60.
4. Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodríguez Palomares JR. La IRA en UCI: Concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. Manejo de la disfunción aguda de riñón. 2011. p. 1-22.
5. Gainza de los Rios FJ. Insuficiencia renal aguda. Nefrología al día. Edición digital.
6. Marketos SG, Eftychiadis AG, Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers. J R Soc Med. 1993;86(5):290-3.
7. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(3):844-61.
8. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004;114(1):5-14.
9. Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol. 2016;68(1):49-57.
10. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. Kidney Int. 2007;71(10):971-6.
11. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? J Am Soc Nephrol 2003;14(8):2178-87.
12. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(3):844-61.
13. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nat Rev Nephrol 2014;10(4):193-207.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models,

fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-212.

15. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med.* marzo de 2007;33(3):409-13.

16. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol* 2007;156:10-6.

17. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1292-8.

18. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913-7.

19. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35(8):1837-1843.

20. Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, da Costa AG, Ferreira AC, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):285.

21. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73(5):538-46.

22. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):297-307.

23. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2739-44.

24. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009;373(9672):1318-9.

25. Poch E, Liaño F, Gaíza FJ. Manejo de disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Majadahonda, Madrid: Ediciones Ergon; 2010.

26. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1597-605.
27. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
28. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569-74.
29. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1397-403.
30. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36(4):1129-37.
31. Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S, Raimundo M, Resende L, Lourenço F, et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(9):619-26.
32. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-702.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2:1-138.
34. Ostermann M. Diagnosis of acute kidney injury: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria and beyond. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(6):581-7.
35. Hodgson LE, Dimitrov BD, Roderick PJ, Venn R, Forni LG. Predicting AKI in emergency admissions: an external validation study of the acute kidney injury prediction score (APS). *BMJ Open* 2017;7(3):e013511.

36. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MAJ. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2017;18(1):20.
37. Jha V, Kumar V. Acute kidney injury: validating the KDIGO definition and staging-one step at a time. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(10):550-1.
38. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1481-8.
39. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):672-9.
40. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87(1):62-73.
41. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(5):848-54.
42. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18(4):R144.
43. Lameire N, Vanmassenhove J, Lewington A. Did KDIGO guidelines on acute kidney injury improve patient outcome? *Intensive Care Med* 2017
44. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4263-72.
45. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):649-72.
46. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance J-P, Rigatto C, et al. Canadian

Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* .2013;61(5):673-85.

47. Reichel RR. Acute kidney injury: quoi de neuf? *Ochsner J*. 2014;14(3):359-68.

48. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(3):490-6.

49. Jörres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):2940-5.

50. Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and classification of kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):686-8.

51. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem* 2016;37(4):153-75.

52. Canal C, Pellicer R, Facundo C, Gràcia-Garcia S, Montañés-Bermúdez R, Ruiz-García C, et al. Tables for estimating the glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation from serum creatinine concentration. *Nefrología*. 2014;34(2):223-9.

53. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28(5):830-8.

54. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37(3):478-94.

55. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(10):1723-31.

56. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016;20(1):299.

57. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.

Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14(3): R82.

58. Pickering JW, Ralib AM, Endre ZH. Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of acute kidney injury following cardiac arrest. *Crit Care*. 2013;17(1):R7.

59. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1217-21.

60. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R73.

61. Morgan D. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):4072-4073

62. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1203-10.

63. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71(10):1028-35.

64. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling C-R. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):354-60.

65. Tallgren M, Niemi T, Pöyhiä R, Raininko E, Railo M, Salmenperä M, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(5):550-5.

66. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3911-8.

67. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Kittanamongkolchai W, Ungprasert P, Srivali N, et al. The comparison of the commonly used surrogates for

baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging. *BMC Nephrol* 2016 ;17:6.

68. Flynn N. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function *Ann Clin Biochem*. 2013;50(1):89.

69. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77(6):536-42.

70. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(7):1165-73.

71. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA, Matheny ME. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):10-8.

72. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int* 2011;80(7):760-7.

73. Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, et al. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010; 164:118-27.

74. Chen L-X, Koyner JL. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015;31(4):633-48.

75. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482-93.

76. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.

77. Bouchard J, Mehta RL. Acute Kidney Injury in Western Countries. *Kidney Dis Basel Switz*. 2016;2(3):103-10.

78. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(1):37-42.

79. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute

kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015;5(1):e006497.

80. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *JAMA*. 2012;307(21):2265-6.

81. Eftekhari P. Evaluation of acute kidney injury in the hospital setting. *Prim Care* 2014;41(4):779-802.

82. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380(9843):756-66.

83. Shah SR, Tunio SA, Arshad MH, Moazzam Z, Noorani K, Feroze AM, et al. Acute Kidney Injury Recognition and Management: A Review of the Literature and Current Evidence. *Glob J Health Sci*. 2015;8(5):120-4.

84. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365-70.

85. Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl): S146-151.

86. Liaño F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol*. 1998;18(5):541-50.

87. Hoste EAJ, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:32-8.

88. Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010;165:1-8.

89. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005;118(8):827-32.

90. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275(19):1489-94.

91. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813-8.

92. Barrantes F, Feng Y, Ivanov O, Yalamanchili HB, Patel J, Buenafe X, et al. Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. *Mayo Clin Proc*

2009;84(5):410-6.

93. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. JAMA. 2003;289(6):747-51.
94. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. Lancet 2013;382(9887):170-9.
95. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. Am J Kidney Dis 2005;46(6):1038-48.
96. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. Am J Med 118(8):827-32.
97. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. Crit Care 2007;11(3):R68.
98. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2006;17(4):1135-42.
99. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol.2006;17(4):1143-50.
100. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. Crit Care 2007;11(2):408.
101. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. Am J Nephrol 2012;35(4):349-55.
102. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. J Card Fail 2002;8(3):136-41.
103. Yoo J, Lee JS, Lee J, Jeon JS, Noh H, Han DC, et al. Relationship between duration of hospital-acquired acute kidney injury and mortality: a prospective observational study. Korean J Intern Med 2015;30(2):205-11.
104. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study

1987;83(1):65-71.

105.Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. *Crit Care* 2016;20(1):188.

106.Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care* 2015;31(4):751-62.

107.Horne KL1, Shardlow A, Taal MW, Selby NM. Long Term Outcomes after Acute Kidney Injury: Lessons from the ARID Study. *Nephron*. 2015;131(2):102-6

108.Faubel S, Shah PB. Immediate Consequences of Acute Kidney Injury: The Impact of Traditional and Nontraditional Complications on Mortality in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23(3):179-85.

109.De Waele JJ, Hoste EAJ, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect* 2008;9(2):171-7.

110.Thakar CV, Yared J-P, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int*. 2003;64(1):239-46.

111.Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):241-8.

112.Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;

113.Doï K. Role of kidney injury in sepsis. *J Intensive Care*. 2016;4:17.

114.Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):43-51.

115.Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int* 2002;62(3):986-96.

116.Yoo J, Lee JS, Lee J, Jeon JS, Noh H, Han DC, et al. Relationship between duration of hospital-acquired acute kidney injury and mortality: a prospective observational study. *Korean J Intern Med* 2015;30(2):205-11.

- 117.Parr SK, Siew ED. Delayed Consequences of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23(3):186-94.
- 118.Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015;5(1):e006497.
- 119.Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81(5):442-8.
- 120.Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients: part I. *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1261-7.
- 121.Levine JS, Iglesias JI. Diuretic use and fluid management. *Intensive Care Nephrol* 2006;315-37.
- 122.Doyle JF, Forni LG. Long-Term Follow-up of Acute Kidney Injury. *Crit Care* 2015;31(4):763-72.
- 123.Silver SA, Wald R. Improving outcomes of acute kidney injury survivors. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(6):500-5.
- 124.Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):209-17.
- 125.Acute kidney Injury and critical care nephrology. 2015;14(2):Murray P, Thakar C.
- 126.Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol* 2016;68(1):49-57.
- 127.Deng Y, Chi R, Chen S, Ye H, Yuan J, Wang L, et al. Evaluation of clinically available renal biomarkers in critically ill adults: a prospective multicenter observational study. *Crit Care* 2017;21(1):46.
- 128.Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39(3):420-8.
- 129.Fonseca Ruiz NJ, Castro DPC, Guerra AMM, Saldarriaga FM, Hernández JDM. Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care* 2011;26(2):206-12.
- 130.Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute

kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12(4):R110.

131.Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, et al. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol* 2015;41(1):81-8.

132.Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Grupo de trabajo «Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI». [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. *Med Intensiv* 2006;30(6):260-7.

133.Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001;29(10):1910-5.

134.Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2552-8.

135.Host EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-23.

136.Nisula S1, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojäranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*. 2013 Mar;39(3):420-8

137.Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35(1):2-11.

138.De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26(7):915-21.

139.Ricci Z, Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13662.

- 140.Mataloun SE, Machado FR, Senna APR, Guimarães HP, Amaral JLG. Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol* 2006;39(10):1339-47.
- 141.Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012;69:1013.
- 142.Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):860-9.
- 143.Van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17(3):R98.
- 144.Xu J, Shen B, Fang Y, Liu Z, Zou J, Liu L, et al. Postoperative Fluid Overload is a Useful Predictor of the Short-Term Outcome of Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(33):e1360.
- 145.Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(11):1072-83.
- 146.Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannis DJ, et al. [Review article: Acute kidney injury in critical illness]. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2010;57(11):985-98.
- 147.Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(2):e1001601.
- 148.Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66(4):1613-21.
- 149.Malhotra R1, Kashani KB2, Macedo E1, Kim J3, Bouchard J4, Wynn S1, Li G5, Ohno-Machado L3, Mehta R1. A risk prediction score for acute kidney injury in the

intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Apr 10

150. Cartin-Ceba R¹, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012; Epub 2012 Nov 26.

151. Kane-Gill SL¹, Sileanu FE², Murugan R³, Trietley GS⁴, Handler SM⁵, Kellum JA⁶. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):860-9.

152. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr opin Crit Care* 2014;20(5):557-65.

153. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-7.

154. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.

155. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12(11):975-7.

156. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993;270(20):2478-86.

157. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-52.

158. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.

159. Liaño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron*. 1993;63(1):21-31.

160. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure

requiring dialysis: the introduction of a new model. Clin Nephrol 1996;46(3):206-11.

161.Clark A, Neyra JA, Madni T, Imran J, Phelan H, Arnoldo B, et al. Acute kidney injury after burn. Burns 2017;

162.Mustonen K-M, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients). J Burn Care Res 2008;29(1):227-37.

163.Holm C, Hörbrand F, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. Burns 1999;25(2):171-8.

164.Brusselaers N, Monstrey S, Colpaert K, Decruyenaere J, Blot SI, Hoste EAJ. Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2010;36(6):915-25.

165.Chung KK, Stewart IJ, Gisler C, Simmons JW, Aden JK, Tilley MA, et al. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria applied in burns. J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc 2012;33(4):483-90.

166.Stewart IJ, Tilley MA, Cotant CL, Aden JK, Gisler C, Kwan HK, et al. Association of AKI with adverse outcomes in burned military casualties. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7(2):199-206.

167.Steinvall I, Bak Z, Sjöberg F. Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study. Crit Care 2008;12(5):R124.

168.Clemens MS, Stewart IJ, Sosnov JA, Howard JT, Belenkiy SM, Sine CR, et al. Reciprocal Risk of Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Burn Patients. Crit Care Med 2016;44(10):e915-922.

169.Witkowski W, Kawecki M, Surowiecka-Pastewka A, Klimm W, Szamotulska K, Niemczyk S. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients 2016;22 :3755-63.

170.Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnoldo BD, Gamelli RL, et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc 2010;31(1):83-92.

171.Kim G-H, Oh KH, Yoon JW, Koo J-W, Kim HJ, Chae D-W, et al. Impact of burn size and initial serum albumin level on acute renal failure occurring in major burn. Am J

Nephrol 2003;23(1):55-60.

172.Tuggle D, Skinner S, Garza J, Vandijck D, Blot S. The abdominal compartment syndrome in patients with burn injury. Acta Clin Belg 2007;62 Suppl 1:136-40.

173.THE ASSS

174.Thalji SZ, Kothari AN, Kuo PC, Mosier MJ. Acute Kidney Injury in Burn Patients: Clinically Significant Over the Initial Hospitalization and 1 Year After Injury: An Original Retrospective Cohort Study. Ann Surg 2016;

175.Colpaert K, Hoste EA. Acute kidney injury in burns: a story of volume and inflammation. Crit Care 2008;12(6):192.

176.Wu G, Xiao Y, Wang C, Hong X, Sun Y, Ma B, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients With Burn Injury: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc 2016;

177.Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Costa AG da, Prata MM, Caneira M, et al. Acute renal failure in severely burned patients. Resuscitation 2007;73(2):318.

178.Chrysopoulou MT, Jeschke MG, Dziewulski P, Barrow RE, Herndon DN. Acute renal dysfunction in severely burned adults. J Trauma 1999;46(1):141-4.

179.Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. Am J Kidney Dis 2006;48(3):402-9.

180.Tsai H-S, Tsai F-C, Chen Y-C, Wu L-S, Chen S-W, Chu J-J, et al. Impact of acute kidney injury on one-year survival after surgery for aortic dissection. Ann Thorac Surg. 2012;94(5):1407-12.

181.Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. Ann Surg 2015;261(6):1207-14.

182.Helanterä I, Koljonen V, Finne P, Tukiainen E, Gissler M. The risk for end-stage renal disease is increased after burn. Burns 2016;42(2):316-21.

183.Pham TN, Kramer CB, Wang J, Rivara FP, Heimbach DM, Gibran NS, et al. Epidemiology and outcomes of older adults with burn injury: an analysis of the National Burn Repository. J Burn Care Res 2009;30(1):30-6.

- 184.Santos JV, Souza J, Amarante J, Freitas A. Burden of Burns in Brazil from 2000 to 2014: A Nationwide Hospital-Based Study. *World J Surg* 2017.
- 185.Pantet O, Faouzi M, Brusselaers N, Vernay A, Berger MM. Comparison of mortality prediction models and validation of SAPS II in critically ill burns patients. *Ann Burns Fire Disasters* 2016;29(2):123-9.
- 186.World Health Organization.Burns-fact sheet n° 365.
- 187.Fernández-Morales E, Gálvez-Alcaraz L, Fernández-Crehuet-Navajas J, Gómez-Gracia E, Salinas-Martínez JM. Epidemiology of burns in Malaga, Spain. *Burns* 1997;23(4):323-32.
- 188.Miller SF, Bessey PQ, Schurr MJ, Browning SM, Jeng JC, Caruso DM, et al. National Burn Repository 2005: a ten-year review. *J Burn Care Res* 2006;27(4):411-36.
- 189.Santos JV, Oliveira A, Costa-Pereira A, Amarante J, Freitas A. Burden of burns in Portugal, 2000-2013: A clinical and economic analysis of 26,447 hospitalisations. *Burns* 2016;42(4):891-900.
- 190.Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;376(1):11-20.
- 191.Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, Tómicic V, Zamora J, Cerdá E, et al. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock* 2009;31(2):125-31.
- 192.Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. *Crit Care Clin* 2015;31(4):621-32.
- 193.Sheridan RL, Ryan CM, Yin LM, Hurley J, Tompkins RG. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure. *Burns* 1998;24(4):307-11.
- 194.Coca SG, Bauling P, Schiffner T, Howard CS, Teitelbaum I, Parikh CR. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49(4):517-23.
- 195.Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, da Costa AG, Ferreira AC, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):285.

- 196.Kuo G, Yang S-Y, Chuang S-S, Fan P-C, Chang C-H, Hsiao Y-C, et al. Using acute kidney injury severity and scoring systems to predict outcome in patients with burn injury. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2016;115(12):1046-52.
- 197.O'Mara Ms. Treatment and mortality trends among massively burned patients. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2000;12.
- 198.Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Associations Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Protocol for a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2017
- 199.Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, Joseph M, Al-Nemary Y, Alquaiz R, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):45.
- 200.Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-8.
- 201.Stewart IJ, Sosnov JA, Howard JT, Chung KK. Acute Kidney Injury in Critically Injured Combat Veterans: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(4):564-70.
- 202.Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns* 2010;36(2):205-11.
- 203.Kuo G, Yang S-Y, Chuang S-S, Fan P-C, Chang C-H, Hsiao Y-C, et al. Using acute kidney injury severity and scoring systems to predict outcome in patients with burn injury 2016;115(12):1046-52.
- 204.Galeiras R1, Lorente JA, Pértega S, Vallejo A, Tomicic V, de la Cal MA, Pita S, Cerdá E, Esteban A. A model for predicting mortality among critically ill burn victims. *Burns*. 2009 Mar;35(2):201-9.
- 205.Qin J-P, Yu X-Y, Qian C-Y, Li S-S, Qin T-H, Chen E-Z, et al. Value of Kidney Disease Improving Global Outcomes Urine Output Criteria in Critically Ill Patients: A Secondary Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(17):2050-7.
- 206.Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition

- used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol* 2017;18(1):70.
207. Vaara ST, Parviainen I, Pettilä V, Nisula S, Inkinen O, Uusaro A, et al. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int* 2016;89(1):200-8.
208. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(9):2231-8.
209. Mandelbaum T, Lee J, Scott DJ, Mark RG, Malhotra A, Howell MD, et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39(3):414-9.
210. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(9):1075-81.
211. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1833-9.
212. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1142-8
213. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int* 2010;78(9):926-33.
214. Han SS, Kim S, Ahn SY, Lee J, Kim DK, Chin HJ, et al. Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol* 2013;14:133.
215. Schneider DF, Dobrowolsky A, Shakir IA, Sinacore JM, Mosier MJ, Gamelli RL. Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21st century: a classification and regression tree analysis. *J Burn Care Res* 2012;33(2):242-51.

Como diría papá, *Alea jacta est.*

Como diría mamá, *El trabajo bien hecho bien parece.*